

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Accord 15 mg tabletid
Pioglitazone Accord 30 mg tabletid
Pioglitazone Accord 45 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pioglitazone Accord 15 mg tabletid
Iga tablett sisaldab 15 mg pioglitasooni vesinikkloriidina.

Teadaolevat toimet omav(ad)abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 37,24 mg laktoosmonohüdraati (vt. lõik 4.4).

Pioglitazone Accord 30 mg tabletid
Iga tablett sisaldab 30 mg pioglitasooni vesinikkloriidina.

Teadaolevat toimet omav(ad)abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 74,6 mg laktoosmonohüdraati (vt. lõik 4.4).

Pioglitazone Accord 45 mg tabletid
Iga tablett sisaldab 45 mg pioglitasooni vesinikkloriidina.

Teadaolevat toimet omav(ad)abiaine(d):

Iga tablett sisaldab 111,70 mg laktoosmonohüdraati (vt. lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Tablett.

Pioglitazone Accord 15 mg tabletid
Tabletid on valged või määratudvalged, ümmargused kaksikkumerad ja katmata, mille ühele küljele on sisse pressitud märgistus „P” ning teisele küljele „15”.

Pioglitazone Accord 30 mg tabletid
Tabletid on valged või määratudvalged, lamedad, ümmargused kaldservadega ja katmata, mille ühele küljele on sisse pressitud märgistus „PIO” ning teisele küljele „30”.

Pioglitazone Accord 45 mg tabletid
Tabletid on valged või määratudvalged, lamedad, ümmargused kaldservadega ja katmata, mille ühele küljele on sisse pressitud märgistus „PIO” ning teisele küljele „45”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pioglitasoon on näidustatud teise või kolmanda rea ravimina II tüüpi diabeedi raviksvastavalt allpool kirjeldatule:

monoteraapiana

- Täiskasvanud patsientidel (eelkõige ülekaalulistel patsientidel), kes ei ole kontrolli saavutanud dieedi ja füüsilise koormusega ning kellele metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse

tõttu.

Kahekordse suukaudseravina kombinatsioonis

- metformiin, täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele.
- sulfonüüluurea, ainult neil täiskasvanud patsientidel, kellel ilmneb metformiini talumatus või kellele metformiin on vastunäidustatud ja kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele.

Kolmekordse suukaudse ravina kombinatsioonis

- metformiin ja sulfonüüluurea, täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, hoolimata kahekordsest suukaudsest ravist.
- Pioglitason on näidustatud ka kombinatsioonis insuliiniga II tüüpi diabeediga ebapiisava glükeemilise insuliini kontrolliga täiskasvanud patsientidele, kellele metformiin ei ole sobilik vastunäidustuse või talumatuse tõttu (vt lõik 4.4).

3 - 6 kuud pärast pioglitasonravi alustamist tuleb patsiente adekvaatse ravivastuse suhtes kontrollida (nt HbA1c vähenemine). Ravivastust mitteravivastanud patsientidel tuleb pioglitason ära jätta. Pikaajalise ravi potentsiaalseid riske arvestades peavad ravi määranud arstid järgnevate tavapäraste visiitide käigus saama kinnitust, et pioglitasonist saadud kasu püsib (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pioglitason-ravi algannus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas. Algannust võib järk-järgult suurendada kuni annuseni 45 mg ööpäevas.

Kombinatsioonis insuliiniga, võib insuliini annustamist pioglitasoni ravi alustamisel jätkata. Kui patsiendid teatavad hüperglükeemiast, tuleks insuliini annust vähendada.

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse korrigeerimine vanemaealistel ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Arstid peaksid ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ja suurendama annust järk-järgult, eriti, kui pioglitasoni kasutatakse koos insuliiniga (vt. lõik 4.4 Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus).

Neerukahjustus

Annuse korrigeerimine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik (kreatiniini kliirens >4 ml/min) (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed dialüüsi vajavate patsientide kohta, mistõttu neil tuleb pioglitasoni kasutamist vältida.

Maksakahjustus

Pioglitasoni ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Pioglitazone Accord'i ohutus ja efektiivsuslastel ja alla 18-aastastel noorukitele ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pioglitasooni tablette manustatakse üks kord päevas suu kaudu, olenemata söögiajast. Tabletid neelata alla koos klaasi veega.

4.3 Vastunäidustused

Pioglitasoon on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- olemasolev südamepuudulikkus või anamneesis südamepuudulikkus (NYHA I kuni IV klass)
- maksakahjustus
- diabeetiline ketoatsidoos
- olemasolev põievähk või anamneesis põievähk
- uurimata makroskoopiline hematuuria

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus

Pioglitasoon võib põhjustada vedeliku retentsiooni, mis võib esile kutsuda või süvendada südamepuudulikkust. Vähemalt ühe kongestiivse südamepuudulikkuse (nt eelnev müokardi infarkt või sümptomaatiline koronaartõbi või eakad) riskifaktoriga patsientide ravimisel, peaksid arstid patsientidel ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ning annust tuleks järk-järgult tõsta. Patsientidel tuleb jälgida südamepuudulikkuse sümptomeid, kaalutõusu või turset, eriti neil, kel esineb kardiaalse reservi vähenemine. Pioglitasooni kasutamisel koos insuliiniga või kui pioglitasooni kasutati südamepuudulikkuse anamneesis patsientidel, on turustamisejärgselt teatatud südamepuudulikkuse juhtudest; südamepuudulikkuse, kaalutõusu ja tursete sümptomitega patsiente tuleb jälgida, kui pioglitasooni kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga. Kuna insuliin ja pioglitasoon on seotud vedeliku retentsiooniga, siis nende üheaegne manustamine võib suurendada tursete tekkeohtu. Pioglitasooni ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, sealhulgas selektiivseid COX-2 inhibiitoreid samaaegselt kasutanud patsientidel teavitati turuletuleku järgselt ka perifeersete tursete ja südamepuudulikkuse juhtudest. Pioglitasooni kasutamine tuleb katkestada, kui esineb kardiaalse staatuse halvenemine.

II tüüpi diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega alla 75 aastaste patsientide seas viidi läbi kardiovaskulaarne kaugtulemusi hindav pioglitasooni uuring. Pioglitasoon või platseebo lisati kuni 3,5 aastaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile. Selles uuringus suurenes südamepuudulikkuse teadete arv, siiski ei viinud see suurema tõusule.

Eakad

Kombinatsiooni kasutamist koos insuliiniga tuleb ettevaatusega kaaluda seoses suurenenud ohuga raskele südamepuudulikkusele.

Arvestades vanusest tulenevaid riske (eriti põievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus), tuleb eakatel patsientidel kaaluda riski ja kasu suhet nii enne ravi kui ka ravi ajal.

Põievähk

Pioglitasooni kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs näitab pioglitasooni grupis põievähi suuremat esinemissagedust (19 juhtu 12506-st patsiendist, 0,15%) võrreldes kontrollgruppidega (7 juhtu 10212-st patsiendist, 0,07%), HR=2,64 (95% CI 1,11...6,31, P=0,029). Pärast põievähi diagnoosimist ja uuringuravimit selleks hetkeks alla aasta saanud patsientide uuringust välja arvamist, oli juhte pioglitasooni grupis 7 (0,06%) ja kontrollgruppides 2 (0,02%). Epidemioloogilised uuringud on samuti näidanud pioglitasooniga ravitavatel diabeetikutel vähest põievähi riski suurenemist, kuigi mitte kõik uuringud tuvastasid riski statistiliselt olulist suurenemist.

Põievähi riskifaktoreid tuleb hinnata enne pioglitasoniga ravi alustamist (riskid on vanus, suitsetamine anamneesis, kokkupuude töökeskkonna ainetega või kemoterapeutikumidega nt. tsüklofosfamiin või kiiritusravi vaagnapiirkonnas). Iga makroskoopilise hematuuria juht tuleks enne pioglitasoniga ravi alustamist läbi vaadata.

Patsiente tuleb teavitada, et nad viivitamatult võtaksid ühendust oma arstiga, kui ravi ajal tekib makroskoopiline hematuuria või teised sümptomid nagu düsuuria või urineerimisraskused.

Maksafunktsiooni jälgimine

Müügi järgselt on harva teatatud maksarakkude funktsioonihäiretest (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav pioglitasonravi saavatel patsientidel periooditi jälgida maksaensüüme. Maksaensüüme tuleb määrata kõikidel patsientidel enne pioglitasonravi määramist. Pioglitasonravi ei tohi alustada neil patsientidel, kellel maksaensüümi väärtused on tõusnud ($ALT > 2,5$ korda üle normi) või esineb mõni muu maksahaigusele viitav näitaja.

Määratud pioglitasonravi korral oleks soovitatav maksaensüüme kontrollida perioodiliselt, olenevalt kliinilisest vajadusest. Kui pioglitasonravi ajal tõusevad ALT väärtused 3 korda üle normväärtuse, tuleb maksaensüümi väärtusi taaskontrollida nii ruttu kui võimalik. Kui ALT väärtused püsivad > 3 korda üle normväärtuse, tuleb ravi lõpetada. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme. Kliiniline otsus pioglitasoniga ravi jätkamise osas tuleb teha laboratoorsetele näitajatele toetudes. Ikteruse esinemisel tuleb ravimpreparaadi kasutamine lõpetada.

Kehakaalu tõus

Kliinilistes uuringutes esines pioglitasonravi korral annusega seotud kehakaalu tõus, mis võib olla põhjustatud rasva akumulatsioonist ja mõnedel juhtudel vedeliku retentsioonist. Mõnedel juhtudel võib kaalutõus olla südamepuudulikkuse sümptomiks, mistõttu kaalu tuleb tähelepanelikult jälgida. Diabeedi ravi osaks on ka toitumise jälgimine. Patsiendid peaksid täpselt jälgima dieedi kaloraazi.

Hematoloogia

Pioglitasonravi korral esines hemoglobiinisalduse kerge vähenemine (4% suhteline vähenemine) ja hematokriti vähenemine (4,1% suhteline vähenemine), mis on kooskõlas hemodilutsiooniga. Võrdlevates kontrolluuringutes pioglitasoniga esinesid sarnased muutused metformiiniga (hemoglobiini 3–4% ja hematokriti 3,6–4,1% suhteline langus) ja vähemal määral sulfonüüluureaga ja insuliiniga (hemoglobiini 1–2% ja hematokriti 1–3,2% suhteline langus) ravitud patsientidel.

Hüpoglükeemia

Suurenenud insuliini tundlikkuse tagajärjel on kahekordse või kolmekordse suukaudse ravi jooksul sulfonüüluureatega või kahekordse ravi jooksul insuliiniga pioglitasoni saavatel patsientidel oht annusest tingitud hüpoglükeemia tekkimisele ja vajalikuks võib osutuda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamine.

Silma kahjustused

Turustusjärgselt on tiasolidiindioonide sh pioglitasoni kasutamisel teatatud diabeetilise makulaarse ödeemi esmakordsest tekkest või süvenemisest koos vähenenud nägemisteravusega. Paljud nendest patsientidest teatasid samaaegselt perifeersest ödeemist. Pole selge, kas pioglitasoni ja makulaarse ödeemi vahel on otsest seost, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peaksid olema valvsad makulaarse ödeemi tekkimise võimaluse suhtes, kui patsient teatab nägemisteravuse häiretest; ning tuleks kaaluda suunamist silmaarsti konsultatsioonile.

Teised

Üle 8100 pioglitagooniga ravitud ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendiga läbiviidud randomiseeritud, kontrollitud, topelt-pimedad, kuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, näitasid naistel suurenenud luumurdude esinemissageduse riski ühises luumurru kõrvaltoimete analüüsis.

Luumurde esines 2,6% pioglitagooni saanud naistel, võrreldes 1,7% võrdlusravimit saanud naistega. Pioglitagooniga ravitud meestel (1,3%) luumurdude esinemissageduse suurenemist võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

Luumurdude kalkuleeritud esinemissagedus oli 1,9 murdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitagooniga ravitud naistel ja 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Seega on selles pioglitagooni andmekogumis luumurdude risk naistel kõrgem 0,8 murru võrra 100 patsiendiaasta kohta.

3,5 aastat kestnud kardiovaskulaarse riski hindamise PRO-aktiivses uuringus esines 44/870 juhtu (5,1%; 1,0 murdu 100 patsiendiaasta kohta) pioglitagooniga ravitud naistel, võrreldes 23/905 juhtu (2,5%; 0,5 murdu 100 patsiendiaasta kohta) võrdlusravimiga ravitud naistel. Pioglitagooniga ravitud meestel (1,7%) võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) luumurdude esinemissageduse suurenemist ei täheldatud.

Mõned epidemioloogilised uuringud näitasid luumurdude riski sarnast suurenemist nii meestel kui naistel.

Pioglitagooniga ravitavatel patsientidel tuleks pikaajalise ravi korral arvesse võtta murdude esinemise riski (vt lõik 4.8).

Insuliini toime suurendamise tagajärjel võib pioglitagoonravi põhjustada polütsüstilise munasarja sündroomiga patsientidel ovulatsiooni. Nendel patsientidel esineb rasestumise oht. Patsiendid peaksid olema teadlikud võimalikust rasestumisest ning kui patsient soovib rasestuda või kui rasestumine on toimunud, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.6).

Pioglitagooni tuleks ettevaatusega kasutada samaaegsel manustamisel tsütokroomi P450 2C8 inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) või indutseerijatega (nt rifampitsiin). Veresuhkru tasemeid tuleks hoolikalt jälgida. Arvesse tuleks võtta pioglitagooni annuse kohandamist soovitatud annustamise piirides või muutuseid diabeedi ravis (vt lõik 4.5).

Pioglitazone Accord tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati ja seetõttu ei tohiks neid manustada patsientidele, kel on harva esinevaid pärilikke probleeme galaktoosi taluvuse suhtes, Lapp puudulikkus või glükoosi–galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringud on näidanud, et pioglitagoon ei mõjuta oluliselt digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Pioglitagooni koosmanustamine sulfonüüluureaga ei mõjuta sulfonüüluurea farmakokineetikat. Inimuuringud ei näita tsütokroom P450 peamiste alatüüpide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induktsiooni. In vitro uuringud ei ole näidanud ühegi tsütokroom P450 alatüübi inhibitsiooni. Seega ei ole oodata mingeid koostoimeid nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete, nt suukaudsete kontratseptiivide, tsüklosporiini, kaltsiumikanali blokaatorite ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega.

On teada, et pioglitagooni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) samaaegne manustamine toob kaasa pioglitagooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala kolmekordse suurenemise. Kuna esineb potentsiaalne tõus annusega seotud kõrvaltoimetes, võib gemfibrosiili samaaegsel manustamisel osutada vajalikuks pioglitagooni annuse vähendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4). On teada, et pioglitagooni samaaegne manustamine rifampitsiiniga (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) toob kaasa pioglitagooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala vähenemise 54% võrra.

Rifampitsiini samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks pioglitasooni annuse suurendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed, et otsustada pioglitasooni ohutuse üle raseduse ajal. Pioglitasooniga läbiviidud loomuuuringutes ilmnes loote kasvu pidurdumine. See tulenes pioglitasooni omadusest vähendada raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ja suurenenud insuliiniresistentsust emal, vähendades seeläbi metaboolsete substraatide kasutamist loote kasvuks. Selle mehhanismi tähtsus inimesel ei ole selge ning pioglitasooni ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Lakteerivate rottide piimast on leitud pioglitasooni. Ei ole teada, kas pioglitasoon eritub rinnapiima. Seetõttu ei tohi pioglitasooni määrata imetavatele naistele.

Fertiilsus

Loomkatsete fertiilsuse uuringutes ei esinenud mõju paaritumisele, viljastumisele ega fertiilsuse indeksile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pioglitazone Accord'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski peaks nägemishäiretega patsiendid olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud (MedDRA poolt soovitatud termineid kasutades) organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mida on registreeritud topelt-pimedates uuringutes pioglitasooni saavatel patsientidel sagedamini kui platseebo korral ($>0,5\%$) ja sagedamini kui üksikjuhtudel. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassison kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse vähenemise ja tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoime	Pioglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüül-uureaga	koos metformiini ja sulfonüül-uureaga	koos insuliiniga
Infektsioonid ja infestatsioonid					
Ülemiste hingamisteede infektsioon	sage	sage	sage	sage	sage
bronhiit					sage
sinusiit	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt

Kõrvaltoime	Pioglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüül-uureaga	koos metformiini ja sulfonüül-uureaga	koos insuliiniga
Healoomulised, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja d (sealhulgas süstitid ja polüübid)					
põievähk	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired					
aneemia		sage			
Immuunsüsteemi häired					
ülitundlikkus ja allergilised reaktsioonid ¹	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired					
hüpoglükeemia			aeg-ajalt	väga sage	sage
Söögiisu tõus			aeg-ajalt		
Närvisüsteemi häired					
hüpesteesia	sage	sage	sage	sage	sage
peavalu		sage	aeg-ajalt		
pearinglus			sage		
unetus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Silma kahjustused					
nägemishäired ²	sage	sage	aeg-ajalt		
Makulaarne ödeem	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata
Kõrva ja labü-rindi kahjustused					
vertiigo			aeg-ajalt		
Südame häired					
Südamepuudulikkus ³					sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
düspnoe					sage
Seedetrakti häired					
meteorism		aeg-ajalt	sage		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
higistamine			aeg-ajalt		

Kõrvaltoime	Pioglitasoni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monoravi	kombineeritud			
		koos metformiiniga	koos sulfonüüluureaga	koos metformiini ja sulfonüüluureaga	koos insuliiniga
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused					
Luumurd ⁴	sage	sage	sage	sage	sage
artralgia		sage		sage	sage
seljavalu					sage
Neerude ja kuseteede häired					
hematuuria		sage			
glükosuuria			aeg-ajalt		
proteinuuria			aeg-ajalt		
Reproduktiivsesüst eemijarinnanäärme häired					
ereksioonihäired		sage			
Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid					
Tursed ⁵					väga sage
väsimus			aeg-ajalt		
Uuringud					
kaalutõus ⁶	sage	sage	sage	sage	sage
vere kreatiinfosfokinaasi tõus				sage	
laktaatdehüdrogenasi aktiivsuse tõus			aeg-ajalt		
alaniinminotransferaasitõus ⁷	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

¹Pioglitasoniga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest.

Need reaktsioonid hõlmasid anafülaksiat, angioödeemi ja nõgestõbe.

²Nägemishäired esinevad peamiselt ravi varajases staadiumis ning need on seotud vere glükoositaseme muutustega, mis tingivad ajutisi läätse elastsuse ja refraktsiooniindeksi muutusi, nagu on täheldatud ka teiste hüpoplükeemilise toimega ravimite korral.

³Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud südamepuudulikkuse esinemissagedus oli samasugune nagu platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea grupis, kuid tõusis kombinatsioonis insuliiniga.

Kaugtulemusi hindavas uuringus eelneva makrovaskulaarse haigusega patsientidel oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus 1,6% kõrgem pioglitasoniga, võrreldes platseeboga, kui see lisati insuliini sisaldavale ravile. Siiski ei viinud see suuremuse tõusule selles uuringus. Nendel patsientidel, kes selles uuringus said pioglitasoni ja insuliini, täheldati ≥ 65 vanuste patsientide seas südamepuudulikkusega patsientide kõrgemat protsenti, võrreldes alla 65 aastastega (9,7% võrreldes

4%-ga). Patsientidel, kes said insuliini ilma pioglitasonita, oli ≥ 65 aastastel patsientidel südamepuudulikkuse esinemissagedus 8,2% võrreldes 4%-ga alla 65 aastastel patsientidel. Pioglitasoni turuletulekuga on täheldatud südamepuudulikkust ning sagedamini kui pioglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga või patsientidel, kellel oli anamneesis südamepuudulikkus.

⁴Luumurdude kõrvaltoimete teadete põhjal viidi läbi ühisanalüüs randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud, topelt-pimedadkuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, mis hõlmasid 8100 pioglitasoniga ravitud patsiendigrupi ja 7400 võrdlusravimiga ravitud patsiendigrupi. Suurem murdude esinemissagedus oli pioglitasoni saanud naistel (2,6%), võrreldes võrdlusravimiga (1,7%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

3,5 aastat kestnud PRO-aktiivses uuringus esines pioglitasoniga ravitud naispatsientidel murde sagedusega 44/780 (5,1%), võrreldes võrdlusravimiga ravitud naispatsientidel esinenud sagedusega 23/905 (2,5%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) murdude esinemissageduse suurenemist, võrreldes võrdlusravimiga (2,1%) ei täheldatud. Turustamisjärgselt on teatatud luumurdude esinemisest nii mees- kui naissoost patsientidel (vt lõik 4.4).

⁵Täheldati turseid 6...9% patsientidest, keda raviti pioglitasoniga ühe aasta jooksul kontrollitud kliinilistes uuringutes. Tursete määrad kontrollgrupis (sulfonüüluurea, metformiin) olid 2...5%. Turseid olid üldiselt kerged kuni mõõdukad ja ravi lõpetamine ei olnud vajalik.

⁶Aktiivsetes võrdlevates kontrolluuringutes, kus pioglitasoni anti monoteraapiana, tõusis kehakaal keskmiselt 2–3 kg ühe aasta jooksul. See on sarnane sulfonüüluurea aktiivsele võrdlusgrupile. Kombineeritud uuringutes, kus pioglitasonile lisati metformiini, oli keskmiseks kaalutõusuks 1,5 kg ühe aasta jooksul ning sulfonüüluurea lisamisel 2,8 kg. Uuringu rühmas, kus metformiinile oli lisatud sulfonüüluurea, tõusis kehakaal keskmiselt 1,3 kg ja kui sulfonüüluureale oli lisatud metformiin, langes kehakaal keskmiselt 1,0 kg.

⁷Pioglitasoniga läbiviidud kliinilistes uuringutes esines ALAT aktiivsuse tõusu enam kui kolm korda üle normi ülemise piiri sama palju kui platseebo korral, kuid vähem kui metformiini või sulfonüüluurea kontrollgrupis. Maksaensüümide keskmised väärtused pioglitasonravi korral vähenesid. Müügi järgselt on harva teatatud maksaensüümide aktiivsuse tõusust ja hepatotsellulaarsest funktsioonihäirest. Kuigi väga harva on teatatud letaalsest lõppest, pole põhjuslikku seost avastatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamise süsteemi kaudu, mis on esitatud V lisas.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on patsiendid võtnud pioglitasoni suuremates annustes kui soovitatav maksimaalannus 45 mg ööpäevas. Maksimaalne teadaolev annus on olnud 120 mg ööpäevas nelja päeva jooksul, millele järgnes annuse 180 mg ööpäevas manustamine seitsme päeva jooksul, ning sellega ei kaasnenud mingeid kliinilisi sümptomeid.

Sulfonüüluurea või insuliiniga kombinatsioonis võib esineda hüpoglükeemiat. Üleannustamise puhul tuleb rakendada sümptomaatilisi ja üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, vereglükoosisisaldust vähendavad ained, v.a insuliinid, ATC-kood: A10BG03.

Pioglitasoni toime tulemuseks on insuliiniresistentsuse vähenemine. Pioglitason näib toimivat rakutuuma spetsiifiliste retseptorite (peroksisoomi proliferatsiooni aktiveerivate gammaretseptorite) aktivatsiooni kaudu, mille tagajärjel tõusis loomadel maksa-, rasva- ja skeletilihaskude insuliinitundlikkus. On tõestatud, et pioglitasonravi vähendab glükoosi väljastamist maksast ning suurendab insuliiniresistentsuse korral glükoosi perifeerset jaotumist.

II. tüüpi diabeediga patsientidel paraneb glükeemiline kontroll nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Glükeemilise kontrolli paranemisega kaasneb insuliini kontsentratsioonide vähenemine plasmas nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Pioglitasoni ja gliklasiidi monoterapiat võrdlevat kliinilist uuringut pikendati kahe aastani, määramaks ravi ebaõnnestumiseni kuluvat aega (selle näitajaks oli $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ pärast esimest kuut ravikuud). Kaplani-Meieri analüüs näitas, et gliklasiidiga ebaõnnestub ravi varem kui pioglitasoniga. Kahe aasta pärast püsis glükeemiline kontroll (näitajaks oli $HbA_{1c} < 8,0\%$) 69%-l pioglitasoniga ravitud ja 50%-l gliklasiidiga ravitud patsientidest. 2-aastases uuringus, milles võrreldi pioglitasoni ja gliklasiidi, lisatuna metformiinile, oli glükeemiline kontroll, mida mõõdeti HbA_{1c} keskmise muutusena algväärtusest, ühe aasta pärast mõlema ravigrupi puhul samasugune. HbA_{1c} halvenemise kiirus teisel aastal oli pioglitasoni korral väiksem kui gliklasiidiga.

Platseebo kontrollitud uuringus, randomiseeriti ebaadekvaatse glükeemilise kontrolliga patsiendid hoolimata kolme kuulisest insuliini optimeerimisest pioglitasoni või platseebo grupile 12 kuuks. Pioglitasoni saanud patsientidel oli keskmine HbA_{1c} vähenemine 0,45%, võrreldes nendega, kes jätkasid ainult insuliiniga ning insuliini annuse vähenemine pioglitasoniga ravitud grupis.

HOMA analüüs näitab, et pioglitason parandab beeta-rakkude funktsiooni ning tõstab insuliinitundlikkust. Kaheaastased kliinilised uuringud on tõestanud selle toime püsimist.

Üheaastastes kliinilistes uuringutes kutsus pioglitason järjekindlalt esile albumiini/kreatiniini suhte statistiliselt olulise vähenemise, võrreldes ravieelsega.

Pioglitasoni toimet (45 mg monoterapiat võrdlus platseeboga) uuriti 18-nädalases väikeses uuringus II tüüpi diabeediga patsientidel. Pioglitasoni seostati olulise kehakaalu tõusuga. Vistseraalne rasv vähenes oluliselt, samal ajal kui kõhuvälise rasvkoe hulk tõusis. Pioglitasoni poolt keharasvade jaotumisele avaldatava toimega kaasneb insuliinitundlikkuse paranemine. Enamustes kliinilistes uuringutes vähenes plasma üldine triglütseriidide ja vabade rasvhapete tase ning tõusis HDL-kolesterooli tase, võrreldes platseeboga, ning LDL-kolesterooli taseme märkimisväärsed muutused olid väikesed kuid kliiniliselt vähetähtsad.

Kuni kaheaastase kestusega kliinilistes uuringutes vähendas pioglitason plasma üldist triglütseriidide ja vabade rasvhapete taset ning suurendas HDL-kolesterooli taset olulisemal määral kui platseebo, metformiin või gliklasiid. Pioglitason ei põhjustanud LDL-kolesterooli taseme statistiliselt olulist tõusu, võrreldes platseeboga, kuid metformiini ja gliklasiidiga täheldati selle langust. 20-nädalase kestusega uuringus täheldati, et pioglitason vähendab triglütseriidide taset tühja kõhu seisundis ning ka söömisjärgset hüpertriglütserideemiat, kuna toimib nii imendunud kui maksas sünteesitud triglütseriididele. Need toimed ei olenenud pioglitasoni toimest veresuhkru tasemele ning erinesid statistiliselt olulisel määral glibenklamiidi toimetest.

PRO aktiivses kardiovaskulaarses kaugtulemusi hindavas uuringus randomiseeriti 5238 diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega patsienti lisaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aastaks pioglitasoni grupile või platseebo grupile. Uuringus osalenute keskmine vanus oli 62 aastat ja keskmiselt oli neil diabeet olnud 9,5 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest said insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Väljavalitud patsientidel pidi olema olnud üks või rohkem järgmistest seisunditest: müokardi infarkt, insult, perkutaanne südame

interventsioon või pärgarteri *bypass* operatsioon, akuutne koronaarsündroom, koronaartõbi või perifeerne arteri obstruktsioon. Ligi pooltel patsientidest oli eelnevalt olnud müokardi infarkt ja umbes 20% oli olnud insult. Ligikaudu pooltel populatsioonist oli anamneesis vähemalt kaks kardiovaskulaarset haigestumist. Peaaegu kõik osalenutest (95%) said kardiovaskulaarseid ravimpreparaate (beetablokaatoreid, AKE inhibiitoreid, angiotensiini II inhibiitoreid, kaltsiumi kanali blokaatoreid, nitraate, diureetikume, aspiriini, statiine, fibraate).

Kuigi uuringu käigus ei leitud suremuse, mitte-fataalse müokardi infarkti, insuldi, akuutse koronaarsündroomi, jala amputeerimise, südame revaskularisatsiooni, jala revaskularisatsiooni esinemise ühtset põhjust, näitavad tulemused, et pioglitasoni kasutamisel ei esine pikaajalisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Siiski suurenes tursete, kaalutõusu ja südamepuudulikkuse esinemise risk. Suremuse juhtude tõusu südamepuudulikkuse tõttu ei vaadeldud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet eikohustaesitama Pioglitazone ega läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta II tüüpi diabeedinäidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub pioglitason kiiresti, muutumatul kujul pioglitasoni maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutavad tavaliselt 2 tundi pärast manustamist. Annustega 2–60 mg täheldati kontsentratsioonide proportsionaalset tõusu. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 4–7 päeva pärast. Pidev kasutamine ei põhjusta ühendi ega tema metaboliitide kumulatsiooni. Imendumine ei sõltu söögiaegadest. Absoluutne biosaadavus on üle 80%.

Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala inimesel on 0,25–1/kg.

Pioglitason ja kõik aktiivsed metaboliidid on väga tugevalt seotud plasmavalkudega (> 99%).

Biotransformatsioon

Pioglitason teeb läbi ulatusliku metabolismi maksas, kus alifaatsed metüleenrühmad hüdroksüülitakse. See toimub eelkõige tsütokroom P450 2C8 abil, kuigi vähemal määral osalevad teised alatüübid. Kuuest teadaolevast metaboliidist kolm on aktiivsed (M-II, M-III, M-IV). Kui arvesse võtta aktiivsus, kontsentratsioonid ja valgusiduvus, siis pioglitason ja metaboliit M-III on võrdselt efektiivsed. M-IV on samadest parameetritest lähtudes kolm korda efektiivsem kui pioglitason, kuid M-II suhteline efektiivsus on minimaalne.

In vitro uuringud ei ole andnud tõestust, et pioglitason inhibeeriks ükskõik millist tsütokroom P450 alatüüpi. Inimesel ei esine mingit peamiste indutseeritavate P450 isoensüümide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induktsiooni.

Koostoimeuuringud on näidanud, et pioglitasonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) või rifampitsiini (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) samaaegne manustamine vastavalt suurendab või vähendab pioglitasoni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud pioglitasoni manustamist inimesele avastati radioaktiivsus põhiliselt väljaheites (55%) ja vähemal määral uriinis (45%). Loomadel leidub ainult väike kogus muutumatut pioglitasoni uriinis või väljaheites. Muutumatul kujul pioglitasoni keskmine

eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on inimesel 5-6 tundi ning tema aktiivsetel metaboliitidel 16-23 tundi.

Eakad

Tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetika on üle 65-aastastel patsientidel ja noortel sarnane.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel esineb madalam pioglitasoni ja tema metaboliitide kontsentratsioon plasmas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid esialgse aine kliirens pärast suukaudset manustamist on ühesugune. Seega vaba (sidumata) pioglitasoni kontsentratsioon on muutumatu.

Maksakahjustusega patsiendid

Pioglitasoni kogu kontsentratsioon plasmas ei ole muutunud, kuid jaotusruumala on suurenenud. Seetõttu on kliirens vähenenud, millega kaasneb sidumata pioglitasoni fraktsiooni tõus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes täheldati hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel pärast korduvat manustamist plasma ruumala suurenemist, millega kaasnes hemodilutsioon, aneemia ja südamelihase mööduv ekstsentriline hüpertroofia. Peale selle tuvastati rasvade suurenenud ladestumist ja infiltraate. Neid leide täheldati erinevatel liikidel selliste kontsentratsioonide korral, mis ületasid kuni neljakordselt kliinilised kontsentratsioonid. Pioglitasoni loomuuuringutes ilmnis loote kasvu pidurdumine. See oli omistatav pioglitasoni omadusele vähendada emal raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ning insuliinresistentsuse tõusu, mistõttu loote kasvuks vajalike metabolismiproduktide hulk väheneb.

Ulatuslikus *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringute seerias ei avastatud pioglitasonil genotoksilist toimet. Pioglitasoniga kuni 2 aastat ravitud rottidel esines sagedamini põieepiteeli hüperplaasiat (isastel ja emastel) ja põietuumorit (isastel).

Kuseteede kivide tekkimine ja olemasolu koos hilisema ärrituse ja hüperplaasiaga postuleeriti täheldatud tumorigeense toime mehaaniliseks aluseks isastel rottidel. 24 kuu pikkune mehhaaniline uuring isastel rottidel näitas, et pioglitasoni manustamine põhjustas põie hüperplastiliste muutuste esinemissageduse tõusu. Dieedi happelisemaks muutmine vähendas oluliselt tuumorite esinemissagedust, kuid ei kaotanud nende esinemist täielikult. Mikrokristallide olemasolu halvendas hüperplastilist reaktsiooni, kuid seda ei peetud hüperplastiliste muutuste peamiseks põhjuseks. Isaste rottide tumorigeenseteleidude tähtsust inimestele ei saa välistada.

Kummastki soost hiirtel ei täheldatud tumorigeenset toimet. Kuni 12 kuud pioglitasoniga ravitud koertel ega ahvidel ei täheldatud kusepõie hüperplaasiat.

Ravi kahe teise tiasolidiindiooniga suurendas käärsoole tuumorite esinemissagedust perekondlikult esineva adenomatoosse polüpoosiga (PAP) loomudel. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Keskkonnariski hindamine: pioglitasoni kliiniline kasutamine ei avalda mõju keskkonnale.

6 FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Karmellooskaltsium

HüdroksüpropüültselluloosLaktoosmonohüdraat

Magneesiumsteraat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pioglitazone Accord 15 mg tabletid: 3 aastat

Pioglitazone Accord 30 mg/ 45 mg tabletid: 4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblister; 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 ja 196 tabletiga pakendid

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded hävitamisekspuuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/11/722/001-010 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 tabletti alu/alu blistrid)

EU/1/11/722/011-020 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 tabletti alu/alu blistrid)

EU/1/11/722/021-030 (14/28/30/50/56/84/90/98/112/196 tabletti alu/alu blistrid)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21 Märts 2012

Müügiloa uuendamise kuupäev: 5. detsember 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teaveselle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EESTVASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, 32009
Kreeka

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL ESITATAVADANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pioglitazone Accord 15 mg tabletid
Pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab samuti laktoosmonohüdraati. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett
14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
90 tabletti
98 tabletti
112 tabletti
196 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/11/722/001 14 tabletti
EU/1/11/722/002 28 tabletti
EU/1/11/722/003 30 tabletti
EU/1/11/722/004 50 tabletti
EU/1/11/722/005 56 tabletti
EU/1/11/722/006 84 tabletti
EU/1/11/722/007 90 tabletti
EU/1/11/722/008 98 tabletti
EU/1/11/722/009 112 tabletti
EU/1/11/722/010 196 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVEBRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pioglitazone Accord 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Accord 15 mg tabletid
Pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord (Logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL ESITATAVAD ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Accord 30 mg tabletid
Pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab samuti laktoosmonohüdraati. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett
14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
90 tabletti
98 tabletti
112 tabletti
196 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/11/722/011 14 tabletti
EU/1/11/722/012 28 tabletti
EU/1/11/722/013 30 tabletti
EU/1/11/722/014 50 tabletti
EU/1/11/722/015 56 tabletti
EU/1/11/722/016 84 tabletti
EU/1/11/722/017 90 tabletti
EU/1/11/722/018 98 tabletti
EU/1/11/722/019 112 tabletti
EU/1/11/722/020 196 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVEBRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pioglitazone Accord 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:

NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTRID
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Accord 30 mg tabletid
Pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord (Logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL ESITATAVAD ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Pioglitazone Accord 45 mg tabletid
Pioglitason

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 45 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina)

3. ABIAINED

Sisaldab samuti laktoosmonohüdraati. Lisainformatsiooni saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Tablett
14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
90 tabletti
98 tabletti
112 tabletti
196 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIK KUNI**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/11/722/021 14 tabletti
EU/1/11/722/022 28 tabletti
EU/1/11/722/023 30 tabletti
EU/1/11/722/024 50 tabletti
EU/1/11/722/025 56 tabletti
EU/1/11/722/026 84 tabletti
EU/1/11/722/027 90 tabletti
EU/1/11/722/028 98 tabletti
EU/1/11/722/029 112 tabletti
EU/1/11/722/030 196 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVEBRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Pioglitazone Accord 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Accord 45 mg tabletid
Pioglitason

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord (Logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teavekasutajale

Pioglitazone Accord 15 mgtabletid

Pioglitazone Accord 30 mgtabletid

Pioglitazone Accord 45 mgtabletid

Pioglitason

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehesisukord

1. Mis ravim on Pioglitazone Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida Teil on vaja teada enne Pioglitazone Accord'i kasutamist
3. Kuidas Pioglitazone Accord'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pioglitazone Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pioglitazone Accord ja milleks seda kasutatakse

Pioglitazone Accord sisaldab pioglitasoni. See on suhkurtõvevastane ravim, mida kasutatakse II tüüpi (insuliinsõltumatu) suhkurtõve ravikstäiskasvanutel, kui metformiin ei sobi või ei toimi enam tõhusalt. See suhkurtõve vorm avaldub tavaliselt täiskasvanueas.

Pioglitazone Accord aitab reguleerida veresuhkru taset II tüüpi suhkurtõve puhul, aidates organismil paremini ära kasutada toodetavat insuliini. Teie arst kontrollib, kas ravim toimib 3 kuni 6 kuud pärast selle kasutama hakkamist.

Pioglitazone Accord'i võib kasutada iseseisvalt patsientidel, kes ei saa metformiini kasutada ja juhtudel kus dieedi ja füüsilise koormusega ei suudeta enam veresuhkru taset kontrolli all hoida või lisada teistele ravimitele (nagu metformiin, sulfonüüluurea või insuliin), mis ei suuda enam piisavalt kontrollida veresuhkru taset.

2. Mida on vaja teada enne Pioglitazone Accord'ikasutamist

Ärge kasutage Pioglitazone Accord'i

- kui te olete pioglitasonivõi selle ravimimis taheskoostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil esineb või on olnud südamepuudulikkus.
- kui teil esineb maksahaigus.
- kui teil on olnud diabeetiline ketoatsidoos (diabeedi tüsistus, mis põhjustab kiiret kaalukaotust, iiveldust ja oksendamist).
- kui teil on või on kunagi olnud põievähk.
- kui teie uriinis on verd, mida teie arst ei ole kontrollinud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pioglitazone Accord'i võtmistpidage nõu oma arsti või apteekriga (vt ka lõik 4)

- kui teil esineb vedelikupeetus (vedeliku retentsioon) või südamepuudulikkus, eriti kui olete üle 75-aastane. Kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid, mis ka võivad põhjustada vedelikupeetust ja turseid, peate seda samuti oma arstile ütlema.
- kui teil on spetsiaalset tüüpi diabeetiline silmahaigus, makulaarne ödeem (silma tagaosa turse).
- kui teil on munasarjatsüstid (polütsüstiliste munasarjade sündroom). Kui te võtate Pioglitazone Accord'i, võib teil esineda ovulatsioon, mis suurendab rasestumise võimalust. Kui see kehtib teie kohta, kasutage sobivat rasestumisvastast vahendit, et vältida soovimatut rasestumist.
- kui teil esineb maksa- või südamehäireid. Enne Pioglitazone Accord'i tarvitamise alustamist võetakse teilt vereproov, et kontrollida teie maksafunktsiooni. Seda uuringut võidakse teatud ajavahemike järel korrata.
- Mõnedel pikaajalise II tüüpi diabeediga ja südamehaigusega või eelnevalt esinenud insuldiga patsientidel, keda raviti Pioglitazone Accord'i ja insuliiniga, tekkis südamepuudulikkus. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid, nagu ebataavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetused (turse).

Kui te võtate Pioglitazone Accord'i koos teiste diabeediravimitega, on tõenäolisem, et teie veresuhkru tase võib langeda alla normaalse taseme (hüpoglükeemia).

Teil võib samuti tekkida vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia).

Luumurrud

Luumurdude arvu tõusu täheldati pioglitazooni võtvatel patsientidel, eriti naistel. Teie arst arvestab sellega teie diabeedi ravi ajal.

Lapsed ja noorukid

Ei ole soovitatav kasutada alla 18-aasta vanustel lastel ja noorukitel.

Muudravimid ja Pioglitazone Accord

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muud ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Reeglina te võite jätkata teiste ravimite kasutamist samal ajal, kui kasutate Pioglitazone Accord'i. Siiski võivad teatud ravimid tõenäolisemalt mõjutada veresuhkru taset teie veres:

- gemfibrosiil (kasutatakse kolesterooli alandamiseks)
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks)

Informeerige oma arsti, kui te kasutate mõnda neist. Teie veresuhkrut kontrollitakse ning teie Pioglitazone Accord'i annust võidakse muuta.

Pioglitazone Accord koos toidu ja joogiga

Te võite tablette võtta söögiga või ilma söögita. Tabletid tuleb sisse võtta klaasitäie veega.

Rasedus ja imetamine

Öelge oma arstile kui

- te olete rase, esineb raseduse kahtlus või plaanite rasestuda.
- te imetate last või kavatsete imetama hakata.

Teie arst soovib teil ravi lõpetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravimeid mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet, kuid olge ettevaatlik, kui teil esineb nägemishäire.

Pioglitazone Accord sisaldab laktoosmonohüdraat

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne Pioglitazone Accord'i kasutamist

konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Pioglitazone Accord'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline algannus on üks 15 mg või 30 mg pioglitasooni tablett üks kord ööpäevas. Arst võib annust suurendada maksimaalselt 45 mg ööpäevas. Arst määrab teile võetava annuse suuruse.

Kui teile tundub, et Pioglitazone Accord'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile.

Kui Pioglitazone Accord'i võtta koos teiste suhkurtõve ravimitega (nagu insuliin, kloorpropamiid, glibenklamiid, gliklasiid, tolbutamiid), ütleb teie arst, kui te vajate väiksemaid annuseid.

Võttes Pioglitazone Accord'i tablette, palub teie arst teil regulaarsete intervallide tagant anda vereanalüüsi. See on vajalik selleks, et kontrollida maksafunktsiooni.

Juhul kui te järgite suhkruhaigetele mõeldud eridieeti, siis tuleb seda jätkata ka Pioglitazone Accord'i võtmise ajal.

Regulaarselt oleks vaja kontrollida teie kehakaalu. Kehakaalu tõusust informeerige oma arsti.

Kui te kasutate Pioglitazone Accord'i rohkem kui ettenähtud

Informeerige oma arsti või apteekrit koheselt, kui olete kogemata võtnud liiga palju tablette või kui laps või keegi teine on võtnud teie ravimit. Teie veresuhkru tase võib langeda alla normi ja seda saab tõsta süües suhkrut. Soovitatav on kanda kaasas suhkrutükke, komme, küpsiseid või suhkrut sisaldavat mahla.

Kui te unustate Pioglitazone Accord'i võtta

Püüdke Pioglitazone Accord'i tarvitada ettekirjutuse järgi iga päev. Kui üks annus jääb võtmata, jätkake tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Pioglitazone Accord'i võtmise

Pioglitazone Accord'i tuleb võtta iga päev, et see korralikult toimiks. Kui te lõpetate Pioglitazone Accord'i võtmise, võib teie veresuhkur minna kõrgeks. Rääkige oma arstiga enne ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selleravimikasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravimpõhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eelkõige on patsientidel esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

Sageli on Pioglitazone Accord'iga samal ajal insuliini kasutanud patsientidel esinenud südamepuudulikkust (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st). Sümptomiteks on ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetused (turse). Kui Teil esineb ükski nendest sümptomitest, eriti kui olete üle 65 aastane, võtke viivitamata arstiga ühendust.

Ravimit kasutanud patsientidel on aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) esinenud põievähki. Nähud ja sümptomid on veri uriinis, valulikkus urineerimisel või äkiline vajadus urineerida. Kui teil esineb mõni neist, rääkige oma arstiga niipea kui võimalik.

Pioglitazone Accord'i koos insuliiniga kasutanud patsientidel on väga sageli esinenud ka lokaliseeritud

paistetust (turse)(võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Pioglitazone Accord'i kasutanud naispatsientidel on sageli teatatud luumurdudest (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st), samuti on luumurdudest teatatud Pioglitazone Accord'i kasutanud meespatsientidel (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Pioglitazone Accord'i kasutavad patsiendid on teatanud ka hädasast nägemisest paistetuse (või vedeliku) tõttu silma tagaosas (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui Teil esineb see sümptom esimest korda, siis rääkige sellest võimalikult kiiresti oma arstile. Samuti rääkige võimalikult kiiresti oma arstile, kui see sümptom halveneb.

Pioglitazone Accord'i kasutavad patsiendid on teatanud allergilistest reaktsioonidest (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui Teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, sealhulgas nõgestõbi ja näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi, lõpetage selle ravimi võtmine ja rääkige sellest oma arstile niipea kui võimalik.

Mõnedel Pioglitazone Accord'i kasutanudpatsientidel on esinenud alljärgnevaid kõrvaltoimeid:

sage (võib esinedakuni 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede põletikud
- nägemishäire
- kehakaalu tõus
- tuimus

aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- põskkoopapõletik
- unetus (insomnia)

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksaensüümide tõus
- allergilised reaktsioonid

Muud kõrvaltoimed, mis on esinenudPioglitazone Accord'i koos mõne teise diabeediravimiga kasutanud patsientidel, hõlmavad järgmist:

väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel10-st)

- veresuhkru alanemine (hüpoglükeemia)

sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- pearinglus
- liigesvalu
- impotentsus
- seljavalu
- õhupuudus
- punaliblede arvu vähenemine
- köhupuhitus
- köhupuhitus

aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- suhkur uriinis, valgud uriinis
- ensüümide tõus
- peapööritus (vertiigo)
- higistamine
- väsimus

- söögiisu suurenemine

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pioglitazone Accord'isäilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärgekasutageseda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab sellekuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata äraravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja lisainfo

Mida Pioglitazone Accordsisaldab

- Pioglitazone Accord'i toimeaine on pioglitasoon.
- Iga Pioglitazone Accord 15 mg tablett sisaldab 15 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina).
- Iga Pioglitazone Accord 30 mg tablett sisaldab 30 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina).
- Pioglitazone Accord 45 mg tablett sisaldab 45 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina).
- Abiained on laktoosmonohüdraat, karmellooskaltsium, hüdroksüpropüültselluloos (E465) ja magneesiumstearaat (E572).

Kuidas Pioglitazone Accord välja näeb ja pakendi sisu

- Pioglitazone Accord 15 mg tabletid on valged või määrdunudvalged, ümmargused, kaksikkumerad ja katmata, milleühel küljel on sissepressitud märgistus „P” ning teisel küljel „15”.
- Pioglitazone Accord 30 mg tabletid on valged või määrdunudvalged, lamedad, ümmargused kaldservadega ja katmata, mille ühele küljele on sisse pressitud märgistus „PIO” ning teisele küljele „30”.
- Pioglitazone Accord 45 mg tabletid on valged või määrdunudvalged, lamedad, ümmargused kaldservadega ja katmata, mille ühele küljele on sisse pressitud märgistus „PIO” ning teisele küljele „45”.

Pioglitazone Accord tabletid on saadaval 14-, 28-, 30-, 50-, 56-, 84-, 90-, 98-, 112- või 196-tabletti sisaldavates aluminium/aluminium blisterpakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Hispaania

Tootja:

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holland

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens
Lamia, 32009
Kreeka

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti
kodulehel<http://www.ema.europa.eu/>

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel