

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletid
Pioglitazone Actavis 30 mg tabletid
Pioglitazone Actavis 45 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
INN. *Pioglitazonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 15 mg tablett sisaldab 37,77 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Pioglitazone Actavis 30 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
INN. *Pioglitazonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 30 mg tablett sisaldab 75,54 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Pioglitazone Actavis 45 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 45 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
INN. *Pioglitazonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 45 mg tablett sisaldab 113,31 mg laktoosmonohüdraati (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletid

Tabletid on valged, ümmargused, lamedad, längus servadega, 5,5 mm läbimõõduga ja ühele küljele on sisse graveeritud „TZ15“.

Pioglitazone Actavis 30 mg tabletid

Tabletid on valged, ümmargused, lamedad, längus servadega, 7 mm läbimõõduga ja ühele küljele on sisse graveeritud „TZ30“.

Pioglitazone Actavis 45 mg tabletid

Tabletid on valged, ümmargused, lamedad, längus servadega, 8 mm läbimõõduga ja ühele küljele on sisse graveeritud „TZ45“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pioglitason on näidustatud teise või kolmanda rea valikuna II tüüpi diabeedi raviks alljärgnevalt:

monoteraapia

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

kahekordse suukaudse ravina kombinatsioonis

- metformiiniga täiskasvanud patsientidel (eriti ülekaalulistel), kellel veresuhkru taseme kontroll on puudulik, vaatamata metformiini või sulfonüüluurea maksimaalselt talutavatele suukaudsetele annustele;
- sulfonüüluureaga 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

- metformiini ja sulfonüüluureaga 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).

Peale ravi alustamist pioglitasoniga tuleb piisava ravivastuse hindamiseks (nt HbA_{1c} langus) patsienti jälgida 3...6 kuud. Patsientidel, kes ei ole näidanud piisavat ravivastust, tuleb pioglitasoni kasutamine lõpetada. Pikaajalise raviga kaasnevaid võimalikke riske arvestades, peavad ravi määranud arstid järgnevate tavapäraste visiitide käigus saama kinnitust, et pioglitason-ravist saadav toime püsib (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pioglitasoni 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 hüpoglükeemiast, tuleks insuliini annust vähendada.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad

Eakate puhul ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Arstid peavad alustama ravi väikseima saadaoleva annusega ja annust järk-järgult suurendama, eriti kui pioglitasoni kasutatakse koos insuliiniga (vt lõik 4.4 „Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus“).

Neerupuudulikkus

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

Pioglitasooni ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud lastel ja alla 18-aastastel noorukitel. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Pioglitasooni tablette manustatakse suukaudselt üks kord päevas koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb neelata alla koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

Pioglitasoon on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes
- olemasolev südamepuudulikkus või anamneesis südamepuudulikkus (NYHA I kuni IV klass)
- maksakahjustus
- diabeetiline ketoatsidoos
- olemasolev kusepõievähk või anamneesis esinev kusepõievähk
- selgitamata põhjusega makrohematuuria.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Vedelikupeetus ja südamepuudulikkus

Pioglitasoon võib põhjustada vedelikupeetust, mis võib esile kutsuda või süvendada südamepuudulikkust. Vähemalt ühe südamepaispuudulikkuse (nt eelnev müokardi infarkt või sümptomaatiline koronaartõbi eakatel) riskifaktoriga patsientide ravimisel, peaksid arstid patsientidel ravi alustama väikseima võimaliku annusega ning annust tuleks suurendada järk-järgult. Patsientidel tuleb jälgida südamepuudulikkuse sümptomeid, kaalutõusu või turseid, eriti neil, kel esineb kardiaalse reservi vähenemine. Pioglitasooni kasutamisel koos insuliiniga või kui pioglitasooni kasutati südamepuudulikkuse anamneesis patsientidel, on turustamise järgselt teatatud südamepuudulikkuse juhtudest. Kui pioglitasooni kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga tuleb patsiente jälgida südamepuudulikkuse sümptomite - kehakaalutõusu ja tursete suhtes. Kuna insuliin ja pioglitasoon on seotud vedeliku peetusega, siis nende üheaegne manustamine võib suurendada tursete tekke ohtu. 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 tekib kardiaalse staatuse halvenemine.

II tüüpi diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega üle 75 aastaste patsientide seas viidi läbi kardiovaskulaarseid 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 antud uuringus suremuse tõusule.

Eakad

Kombineeritud kasutamisel insuliiniga tuleks eakate patsientide ravis olla ettevaatlik, kuna suureneb risk raske südamepuudulikkuse tekkeks.

Vanusega seonduvaid riske (eriti kusepõievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus) arvestades, tuleb eakatel nii enne ravi kui ka selle ajal hoolikalt hinnata kasu-riski suhet.

Kusepõie vähk

Kusepõievähi juhtudest teatati pioglitasoni kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüsid (19 juhul 12506'st patsiendist, 0,15 %) sagedamini kui kontrollgruppides (7 juhul 10212'st patsiendist, 0,07 %) HR=2,64 % (95 % CI-1.11-6,31, P=0,029). Pärast nende patsientide välja arvamist uuringust, kes olid põievähi diagnoosimise ajaks saanud uuringuravimit alla aasta, oli juhtude arv pioglitasoni grupis 7 (0,06%) ja kontrollgrupis 2 (0,02%). Epidemioloogilised uuringud on samuti näidanud pioglitasoniga ravitavatel diabeetikutel kerget kusepõievähi tekke riski, kuigi kõigis uuringutes riski statistiliselt olulist suurenemist ei esinenud.

Enne pioglitasonravi alustamist tuleb hinnata põievähi riskifaktorite olemasolu (riskide hulka kuuluvad vanus, anamneesis suitsetamine, mõnede paiksete või kemoterapeutiliste ravimite kasutamine, nt tsüklofosfamiid või vaagnapiirkonna varasem kiiritusravi). Mistahes etioloogiaga makrohematuuriat tuleb enne pioglitason-ravi algust uurida.

Patsientidele tuleb soovitada koheselt pöörduda arsti poole, kui nad ravi ajal täheldavad makrohematuuriat või muude sümptomite teket, nt düsuuria või uriinipakitsus.

Maksafunktsiooni jälgimine

Müügijärgselt on harva teatatud maksarakkude funktsioonihäiretest (vt lõik 4.8). Seetõttu on soovitatav pioglitasonravi saavatel patsientidel periooditi maksaensüüme jälgida. Maksaensüüme tuleb määrata kõikidel patsientidel enne pioglitasonravi määramist. Pioglitasonravi ei tohi alustada neil patsientidel, kellel maksaensüümi väärtused on tõusnud (ALAT > 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 ALAT väärtused 3 korda üle normväärtuse, tuleb maksaensüümi väärtusi taaskontrollida nii ruttu kui võimalik. Kui ALAT 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 rasvade kumuleerumisest 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.

Hüpotglükeemia

Suurenenud insuliini tundlikkuse tagajärjel on kahekordse või kolmekordse suukaudse ravi jooksul sulfonüüluureatega või kahekordse ravi jooksul insuliiniga pioglitasoni saavatel patsientidel oht annusest tingitud hüpotglükeemia 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 pioglitasoniga 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% pioglitasoni saanud naistel, võrreldes 1,7% võrdlusravimit saanud naistega. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) luumurdude esinemissageduse suurenemist võrreldes võrdlusravimiga (1,5%) ei täheldatud.

Luumurdude kalkuleeritud esinemissagedus oli 1,9 murdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitasoniga ravitud naistel ja 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Seega on selles pioglitasoni 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) pioglitasoniga ravitud naistel, võrreldes 23/905 juhtu (2,5%; 0,5 murdu 100 patsiendiaasta kohta) võrdlusravimiga ravitud naistel. Pioglitasoniga 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.

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

Insuliini toime suurendamise tagajärjel võib pioglitasonravi 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).

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

Pioglitazone Actavis tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati ja seetõttu ei tohiks neid manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime uuringud on näidanud, et pioglitason ei mõjuta oluliselt digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Pioglitasoni 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 ainetega, nt suukaudsete kontratseptiivide, tsüklosporiini, kaltsiumikanali blokaatorite ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega.

On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P4502C8 inhibiitor) samaaegne manustamine toob kaasa pioglitasoni kontsentratsioonikõvera aluse pindala kolmekordse suurenemise. Kuna esineb potentsiaalne tõus annusega seotud kõrvaltoimetes, võib gemfibrosiili samaaegsel manustamisel osutada vajalikuks pioglitasoni annuse vähendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4). On teada, et pioglitasoni samaaegne manustamine rifampitsiiniga (tsütokroom P4502C8 indutseerija) toob kaasa pioglitasoni kontsentratsioonikõvera aluse pindala vähenemise 54% võrra. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks pioglitasoni annuse suurendamine. Veresuhkru tasemeid tuleks täpselt jälgida (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad piisavad andmed, et otsustada pioglitasoni ohutuse üle raseduse ajal. Pioglitasoniga läbiviidud loomuringutes ilmnes loote kasvu pidurdumine. See tulenes pioglitasoni 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 pioglitasoni ei tohi raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Lakteerivate rottide piimast on leitud pioglitasoni. Ei ole teada, kas pioglitason imendub inimese rinnapiima. Seetõttu ei tohi pioglitasoni määrata imetavatele naistele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsiooni kiirusele

Pioglitazone Actavis puhul ei ole täheldatud mingeid toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele või toimed on olnud ebaolulised. Siiski peaks nägemishäiretega patsiendid olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on loetletud (MedDRA poolt soovitatud termineid kasutades) organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mida on registreeritud topelt-pimedates uuringutes pioglitasoni 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 ($>1/1\ 000$ kuni $<1/100$); harv ($>1/10\ 000$ kuni $<1/1\ 000$); väga harv ($<1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoime	Pioglitasoni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi	
	Monote-	Kombineeritud

	raapia	koos metformii- niga	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
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 suurenemine			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 labürindi kahjustused					
vertiigo			aeg-ajalt		
Südame häired					
Südamepuudulikkus ³					sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas					

Kõrvaltoime	Pioglitasooni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monote- raapia	Kombineeritud			
		koos metformii- niga	koos sulfonüül- uureaga	koos metformiini ja sulfonüül- uureaga	koos insuliiniga
tsüstid ja polüübid)					
kusepõievähk	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
düspnoe					sage
Seedetrakti häired					
puhitus		aeg-ajalt	sage		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
higistamine			aeg-ajalt		
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		
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired					
erektiilne düsfunktsioon		sage			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					
tursed ⁵					väga sage
väsimus			aeg-ajalt		
Uuringud					
kehakaalu suurenemine ⁶	sage	sage	sage	sage	sage

Kõrvaltoime	Pioglitasoni kõrvaltoimete esinemissagedus ravirežiimi järgi				
	Monote- raapia	Kombineeritud			
		koos metformii- niga	koos sulfonüül- uureaga	koos metformiini ja sulfonüül- uureaga	koos insuliiniga
vere kreatiin- fosfokinaasi taseme suurenemine				sage	
laktaatdehüdro- genaasi suurenemine			aeg-ajalt		
alaniinamino- transferaasi suurenemine ⁷	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

¹ Pioglitasoniga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest.. Need reaktsioonid hõlmasid anafülaksiat, angioödeemi ja nõgestõbe.

² Nägemishäired 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.

³ Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud südamepuudulikkuse esinemissagedus oli samasugune nagu platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea grupis, kuid tõsis 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 suremuse 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.

⁴ Luumurdude kõrvaltoimete teadete põhjal viidi läbi ühisanalüüs randomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud, topelt-pimedad kuni 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. Turuletulekujärgselt on luumurdudest teatatud nii nais- kui ka meessoost patsientidel (vt lõik 4.4).

⁵ Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati turseid 6...9%-l patsientidest, keda raviti pioglitasoniga ühe aasta jooksul. Tursete esinemissagedus, võrreldes kontrollgrupiga (sulfonüüluurea, metformiin), oli 2...5%. Tavaliselt täheldati kergeid või mõõdukaid turseid, mis ei vajanud ravi lõpetamist.

⁶ Aktiivsetes võrdlevates kontrolluuringutes, kus pioglitasooni anti monoterapiiana, tõusis kehakaal keskmiselt 2-3 kg ühe aasta jooksul. See on sarnane sulfonüüluurea aktiivsele võrdlusgrupile. Kombineeritud uuringutes, kus pioglitasoonile 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.

⁷ Pioglitasooniga 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 pioglitasoonravi korral vähenesid. Müügijärgselt 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 teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on patsiendid võtnud pioglitasooni 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 hüpotükeemiat. Üleannustamise puhul tuleb rakendada sümptomaatilisi ja üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Diabeedi ravimid, suukaudsed veresuhkru taset alandavad ravimid v.a insuliin; ATC-kood: A10BG03.

Pioglitasooni toime tulemuseks on insuliiniresistentsuse vähenemine. Pioglitasoon näib toimivat rakutuumas spetsiifiliste retseptorite (peroksisoomi proliferatsiooni aktiveerivate gammaretseptorite) aktivatsiooni kaudu, mille tagajärjel tõusis loomadel maksa-, rasva- ja skeletilihaskude insuliinitundlikkus. On tõestatud, et pioglitasoonravi 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. Pioglitasooni 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 pioglitasooniga. Kahe aasta pärast püsis glükeemiline kontroll (näitajaks oli $HbA_{1c} < 8,0\%$) 69%-l pioglitasooniga ravitud ja 50%-l gliklasiidiga ravitud patsientidest. 2-aastases uuringus, milles võrreldi pioglitasooni 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 pioglitasooni korral väiksem kui gliklasiidiga.

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

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/kreatiini suhte statistiliselt olulise vähenemise, võrreldes ravieelsega.

Pioglitasoni toimet (45 mg monoterapia võrdlus platseeboga) uuriti 18-nädalases väikeses uuringus II tüüpi diabeedihaigetel. 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 grupe või platseebo grupe. Uuringus osalenute keskmine vanus oli 62 aastat ja keskmiselt oli neil diabeet olnud 9,5 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest sai insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Väljavalitud patsientidel pidi olema olnud üks või rohkem järgmistest seisunditest: müokardiinfarkt, insult, perkutaanne südame interventsioon või pärgarteri šunteerimise (*bypass*) operatsioon, akuutne koronaarsündroom, koronaartõbi või perifeerne arteri obstruktsioon. Ligi pooltel patsientidest oli eelnevalt olnud müokardiinfarkt 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, kaltsiumikanali blokaatoreid, nitraate, diureetikume, aspiriini, statiine, fibraate).

Kuigi uuringu käigus ei leitud suremuse, mitte-fataalse müokardiinfarkti, 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 Raviamet ei kohusta esitama pioglitasoniga läbi viidud uuringute tulemusi kõigi II tüüpi diabeediga laste alarühmade kohta. Vt lõik 4.2 informatsioon kasutamisel pediaatrias.

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 l/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 P4502C8 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 induksiooni.

Koostoimeuuringud on näidanud, et pioglitasonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P4502C8 inhibiitor) või rifampitsiini (tsütokroom P4502C8 indutseerija) samaaegne manustamine vastavalt suurendab või vähendab pioglitasoni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Eliminatsioon

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 patsiendid

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. Pioglitasooni loomuuuringutes ilmnis loote kasvu pidurdumine.

See oli omistatav pioglitasooni 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 pioglitasoonil genotoksilist toimet. Pioglitasooniga 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 pioglitasooni 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 tumorigeensete leidude tähtsust inimestele ei saa välistada.

Kummastki soost hiirtel ei täheldatud tumorigeenset toimet. Kuni 12 kuud pioglitasooniga 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: pioglitasooni kliiniline kasutamine ei avalda mõju keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Karmellooskaltsium
Hüdroksüpropüültselluloos
Laktoosmonohüdraat
Magneesiumsteraat

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 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 ja 100 tabletiga pakendid.

Pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56, 84 või 98 tabletiga blistreid, on blistritele trükitud nädalapäevade lühendid (E, T, K, N, R, L, P).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/12/755/001
EU/1/12/755/002
EU/1/12/755/003
EU/1/12/755/004
EU/1/12/755/005
EU/1/12/755/006
EU/1/12/755/007
EU/1/12/755/008
EU/1/12/755/009
EU/1/12/755/010
EU/1/12/755/011
EU/1/12/755/012
EU/1/12/755/013
EU/1/12/755/014
EU/1/12/755/015
EU/1/12/755/016
EU/1/12/755/017
EU/1/12/755/018
EU/1/12/755/019
EU/1/12/755/020
EU/1/12/755/021
EU/1/12/755/022
EU/1/12/755/023
EU/1/12/755/024
EU/1/12/755/025
EU/1/12/755/026
EU/1/12/755/027

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15 märts 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. 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 VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Actavis Ltd.
BLB 015-016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN 3000
Malta

B. 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 punkti 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.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletid

pioglitazonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
90 tabletti
98 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/755/001 [14 tablets]
EU/1/12/755/002 [28 tablets]
EU/1/12/755/003 [30 tablets]
EU/1/12/755/004 [50 tablets]
EU/1/12/755/005 [56 tablets]
EU/1/12/755/006 [84 tablets]
EU/1/12/755/007 [90 tablets]
EU/1/12/755/008 [98 tablets]
EU/1/12/755/009 [100 tablets]

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pioglitazone Actavis 15 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletid

pioglitazonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Actavis Group PTC ehf. (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

LOT

5. MUU

**E
T
K
N
R
L
P**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Actavis 30 mg tabletid
pioglitazonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 30 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
90 tabletti
98 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI**

**JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/755/010 [14 tablets]
EU/1/12/755/011 [28 tablets]
EU/1/12/755/012 [30 tablets]
EU/1/12/755/013 [50 tablets]
EU/1/12/755/014 [56 tablets]
EU/1/12/755/015 [84 tablets]
EU/1/12/755/016 [90 tablets]
EU/1/12/755/017 [98 tablets]
EU/1/12/755/018 [100 tablets]

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pioglitazone Actavis 30 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Actavis 30 mg tabletid

pioglitazonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Actavis Group PTC ehf. (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

LOT

5. MUU

**E
T
K
N
R
L
P**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Actavis 45 mg tabletid

pioglitazonum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 45 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
90 tabletti
98 tabletti
100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/755/019 [14 tablets]
EU/1/12/755/020 [28 tablets]
EU/1/12/755/021 [30 tablets]
EU/1/12/755/022 [50 tablets]
EU/1/12/755/023 [56 tablets]
EU/1/12/755/024 [84 tablets]
EU/1/12/755/025 [90 tablets]
EU/1/12/755/026 [98 tablets]
EU/1/12/755/027 [100 tablets]

13. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pioglitazone Actavis 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pioglitazone Actavis 45 mg tabletid

pioglitazonum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Actavis Group PTC ehf. (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER <ANNETUSE KOOD JA TOOTEKOOD>

LOT

5. MUU

**E
T
K
N
R
L
P**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Pioglitazone Actavis 15 mg, 30 mg ja 45 mg tabletid
Pioglitazone Actavis 15 mg tabletid
Pioglitazone Actavis 30 mg tabletid
Pioglitazone Actavis 45 mg tabletid

pioglitasoon

Enne ravimi võtmist 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 tehib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga.. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pioglitazone Actavis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pioglitazone Actavis'e võtmist
3. Kuidas Pioglitazone Actavis't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pioglitazone Actavis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pioglitazone Actavis ja milleks seda kasutatakse

Pioglitazone Actavis sisaldab pioglitasooni. See on suhkurtõvevastane ravim, mida kasutatakse II tüüpi (insuliinsõltumatu) suhkurtõve raviks, kui metformiin ei ole sobiv ravim või kui selle toime ei ole olnud adekvaatne. See suhkurtõve vorm avaldub tavaliselt täiskasvanueas.

Pioglitazone Actavis aitab reguleerida veresuhkru taset II tüüpi suhkurtõve puhul, aidates organismil paremini ära kasutada toodetavat insuliini. Teie arst kontrollib 3...6 kuu jooksul pärast ravimi võtmise alustamist, kas Pioglitazone Actavis toimib.

Pioglitazone Actavis't võib kasutada iseseisvalt patsientidel, kes ei saa võtta metformiini ning kui dieet-ravi ning kehaline tegevus ei ole langetanud veresuhkrut või võib ka kasutada kombinatsioonis teiste ravimitega (nagu metformiin, sulfonüüluurea või insuliin), kui nendega iseseisvalt ei ole õnnestunud veresuhkru taset kontrolli alla saada.

2. Mida on vaja teada enne Pioglitazone Actavis'e võtmist

Ärge võtke Pioglitazone Actavis't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) pioglitasooni või Pioglitazone Actavis'e mõne koostisosa suhtes (vt koostisosade loetelu lõigust 6).
- 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 kusepõievähk
- kui teie uriinis leidub verd, mille põhjust teie arst ei ole kontrollinud.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pioglitazone Actavis kasutamist pidage nõu oma arstiga

- 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 munasarjatsüst (polütsüstiliste munasarjade sündroom). Kui te võtate Pioglitazone Actavis't, 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 Actavis'e kasutamise 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 pioglitasooni ja insuliiniga, tekkis südamepuudulikkus. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid, nagu ebatavaline õhupuudus või kiire kehakaalutõus või lokaliseerunud paistetused (turse).

Kui te võtate Pioglitazone Actavis't 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 pioglitasooni võtvatel patsientidel, eriti naistel. Teie arst arvestab sellega teie diabeedi ravi ajal.

Lapsed ja noorukid

Ei ole soovitatav kasutada alla 18-aasta vanustel lastel.

Muud ravimid ja Pioglitazone Actavis

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Reeglina te võite jätkata teiste ravimite kasutamist samal ajal, kui kasutate Pioglitazone Actavis't. Siiski võivad teatud ravimid tõenäolisemalt mõjutada veresuhkru taset teie veres:

- gemfibrosiil (kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks)
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks)

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

Pioglitazone Actavis koos toidu ja joogiga

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

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst soovitab teil ravi lõpetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pioglitasoon ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet, kuid olge ettevaatlik, kui teil esineb nägemishäire.

Pioglitazone Actavis sisaldab laktoosmonohüdraati.

Kui teie arsti sõnul esineb teil talumatust mõnede suhkrute suhtes, kontakteeruge enne Pioglitazone Actavis'e võtmist oma arstiga.

3. Kuidas Pioglitazone Actavis't võtta

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.

Soovitav annus on üks 15 mg või 30 mg pioglitasooni tablett üks kord ööpäevas. Teie arst võib suurendada annust maksimaalselt 45 mg-ni üks kord ööpäevas. Teie arst määrab teile sobiva annuse. Kui teile tundub, et Pioglitazone Actavis'e toime on liiga nõrk, rääkige sellest arstile.

Pioglitazone Actavis't võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui Pioglitazone Actavis't võtta koos teiste suhkurtõve ravimitega (nagu insuliin, kloorpropamiid, glibenklamiid, gliklasiid, tolbutamiid), ütleb teie arst, kui te vajate väiksemaid annuseid.

Võttes Pioglitazone Actavis'e tablette, palub teie arst teil regulaarsete intervallide järel anda vereanalüüsi. See on vajalik selleks, et kontrollida maksafunktsiooni.

Juhul kui te järgite suhkruhaigetele mõeldud dieeti, siis tuleb seda jätkata ka Pioglitazone Actavis'e võtmise ajal.

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

Kui te võtate Pioglitazone Actavis't rohkem kui ette nähtud

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 suhkrut süües. Soovitav on kanda kaasas suhkrutükke, komme, küpsiseid või suhkrut sisaldavat mahla.

Kui te unustate Pioglitazone Actavis't võtta

Püüdke Pioglitazone Actavis't tarvitada ettekirjutuse järgi iga päev. Kui üks annus jääb siiski võtmata, jätkake tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata. 14, 28, 56, 84 ja 98 tablettide pakendite puhul võite te blisterile prinditud kalendril tuginedes kontrollida, mis päeval te viimati Pioglitazone Actavis't võtsite.

Kui te lõpetate Pioglitazone Actavis'e võtmise

Pioglitazone Actavis't tuleb võtta iga päev, et see korralikult toimiks. Kui te lõpetate Pioglitazone Actavis'e võtmise, võib teie veresuhkur minna kõrgeks. Rääkige oma arstiga enne ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Patsientidel, kes on kasutanud Pioglitazone Actavis't, on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Pioglitasooni koos insuliiniga võtvatel patsientidel on sageli esinenud südamepuudulikkust (kuni 1-l kasutajal 10'st). Sümptomid on tavaliselt hingeldamine või kiire kehakaalu suurenemine või paikne turse (ödeem). Kui te märkate endal mistahes nendest kõrvaltoimetest, eriti juhul kui te olete vanem kui 65-eluaastat, otsige koheselt arstiabi.

Aeg-ajalt (kuni 1-l kasutajal 100'st) on pioglitasooni võtvatel patsientidel täheldatud põievähki. Sümptomiteks on veri uriinis, valu urineerimisel ja ootamatu urineerimisvajadus. Kui te märkate endal mõnda neist sümptomitest, pöörduge niipea kui võimalik oma arsti poole.

Pioglitasooni koos insuliiniga võtvatel patsientidel on väga sageli esinenud ka paikset turset (ödeemi). Kui teil tekib see kõrvaltoime, pöörduge niipea kui võimalik oma arsti poole.

Sageli on teatatud luumurdudest pioglitasooni kasutavatel naissoost patsientidel (võib esineda kuni 1-l inimesel 10-st) ja ka pioglitasooni võtvatel meessoost patsientidel (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui Teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Pioglitasooni võtvatel patsientidel on samuti teatatud ka nägemise hägustumist turse (või vedeliku) tõttu silma tagaosas (esinemissagedus teadmata). Kui teil tekib see sümptom esimest korda, rääkige võimalikult kiiresti oma arstiga. Samuti juhul, kui teil juba on nägemise hägustumine ja see muutub halvemaks, rääkige võimalikult kiiresti oma arstiga.

Pioglitazone Actavis't kasutavad patsiendid on teatanud allergilistest reaktsioonidest (esinemissagedus teadmata). 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.

Pioglitasooni kasutavatel patsientidel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Sage (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10'st)

- hingamisteede infektsioon
- nägemishäire
- kehakaalu tõus
- tuimus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l kasutajal 100'st)

- põskkoopapõletik (sinusiit)
- unetus (insomnia)

Teadmata (ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata)

- maksaensüümide aktiivsuse tõus
- allergilised reaktsioonid

Patsientidel, kes on kasutanud pioglitasooni koos mõne teise diabeediravimiga, on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10'st)

- veresuhkru sisalduse langus (hüpoglükeemia)

Sage (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10'st)

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

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l kasutajal 100'st)

- suhkur uriinis, valgud uriinis
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
- vertiigo (pearinglus)
- 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 Actavis't säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Pioglitazone Actavis't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pioglitazone Actavis sisaldab

- Toimeaine on pioglitason.
Üks tablett sisaldab 15 mg, 30 mg või 45 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
Üks tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
Üks tablett sisaldab 30 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
Üks tablett sisaldab 45 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina).
- Abiained on laktoosmonohüdraat, hüdroksüpropüülselluloos, kroskarmellooskaltsium ja magneesiumstearaat.

Kuidas Pioglitazone Actavis välja näeb ja pakendi sisu

Pioglitazone Actavis 15 mg tabletid on valged, ümmargused, lamedad, tahutud, 5,5 mm läbimõõduga ja ühele küljele on sisse graveeritud „TZ15“.

Pioglitazone Actavis 30 mg tabletid on valged, ümmargused, lamedad, tahutud, 7 mm läbimõõduga ja ühele küljele on sisse graveeritud „TZ30“.

Pioglitazone Actavis 45 mg tabletid on valged, ümmargused, lamedad, tahutud, 8 mm läbimõõduga ja ühele küljele on sisse graveeritud „TZ45“.

Alumiinium/alumiiniumblistrid; 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ja 100 tabletiga pakendid.

Pakendites, mis sisaldavad 14, 28, 56, 84 või 98 tabletiga blistreid, on blistritele trükitud nädalapäevade lühendid (E, T, K, N, R, L, P).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja
Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

Tootja
Actavis Ltd.
BLB 015-016 Bulebel Industrial Estate
Zejtun ZTN 3000
Malta

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

België/Belgique/Belgien
Actavis Group PTC ehf.
IJsland/Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg
Actavis Group PTC ehf.
Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
Actavis Group PTC ehf.
Island
Tel: +354 5503300

Nederland
Actavis Group PTC ehf.
IJsland
Tel: +354 5503300

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España
Actavis Group PTC ehf.
Islandia
Tel: +354 5503300

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Actavis Group PTC ehf.
Islande
Tél: +354 5503300

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Actavis Group PTC ehf.
Islanda
Tel: +354 5503300

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal

Actavis Group PTC ehf.
Islândia
Tel: +354 5503300

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud {MM/YYYY}.

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