

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pioglitazon Actavis 15 mg tablety  
Pioglitazon Actavis 30 mg tablety  
Pioglitazon Actavis 45 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pioglitazon Actavis 15 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě hydrochloridu).

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna tableta obsahuje 37,77 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4).

Pioglitazon Actavis 30 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 30 mg (ve formě hydrochloridu).

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna tableta obsahuje 75,54 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4).

Pioglitazon Actavis 45 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 45 mg (ve formě hydrochloridu).

*Pomocné látky se známým účinkem:*

Jedna tableta obsahuje 113,31 mg monohydrátu laktosy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Pioglitazon Actavis 15 mg tablety  
Bílé, kulaté, ploché, zkosené tablety o průměru 5,5 mm s vyraženým "TZ15" na jedné straně.

Pioglitazon Actavis 30 mg tablety  
Bílé, kulaté, ploché, zkosené tablety o průměru 7 mm s vyraženým "TZ30" na jedné straně.

Pioglitazon Actavis 45 mg tablety  
Bílé, kulaté, ploché, zkosené tablety o průměru 8 mm s vyraženým "TZ45" na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Pioglitazon je indikován jako léčivý přípravek druhé nebo třetí volby k léčbě diabetes mellitus II. typu, a to níže popsáným způsobem:

#### **v monoterapii**

- u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou kompenzací dietou a fyzickou aktivitou, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci.

#### **v perorální terapii v dvojkombinaci**

- s metforminem u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávkou metforminu v perorální monoterapii

- se sulfonylureou u dospělých pacientů s nedostatečnou glykemickou kontrolou i přes maximální tolerovanou dávkou sulfonylurey v perorální monoterapii a to pouze u pacientů, kterým nelze podávat metformin pro intoleranci nebo kontraindikaci.

#### **v perorální terapii v trojkombinaci**

- s metforminem a sulfonylureou, u dospělých pacientů (především s nadváhou) s nedostatečnou glykemickou kontrolou při perorální terapii v dvojkombinaci
- Pioglitazon je také indikován v kombinaci s inzulínem u dospělých pacientů s diabetes mellitus II. typu s nedostatečnou kontrolou glykémie inzulínem, u kterých není možné použít metformin z důvodu kontraindikace nebo intolerance (viz bod 4.4).

Po zahájení léčby pioglitazonem by měli být pacienti vyšetřeni po 3 až 6 měsících, aby se zhodnotila adekvátnost odpovědi na léčbu (např. redukce HbA1c). U pacientů, u nichž nedošlo k adekvátní odpovědi, by mělo být podávání pioglitazonu přerušeno. S ohledem na potenciální riziko dlouhodobé léčby by měl předepisující lékař následnými rutinními vyšetřeními potvrdit, že benefit pioglitazonu přetrvává (viz bod 4.4).

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Léčbu pioglitazonem lze zahájit úvodní dávkou 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Dávka může být postupně zvyšována až na 45 mg jednou denně.

V kombinaci s inzulínem je možné podávat dosavadní dávky inzulínu i po zahájení léčby pioglitazonem. V případě hypoglykémie je třeba snížit dávku inzulínu.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů není úprava dávky nutná (viz bod 5.2). Lékaři by měli zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou a zvyšovat ji postupně, zejména, je-li pioglitazon podáván v kombinaci s inzulínem (viz bod 4.4 Retence tekutin a srdeční selhání).

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu >4 ml/ min) není úprava dávky nutná (viz bod 5.2). O použití pioglitazonu u dialyzovaných pacientů nejsou žádné údaje, proto se pioglitazon nesmí u těchto pacientů používat.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se pioglitazon nesmí používat (viz bod 4.3 a 4.4).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pioglitazonu u dětí a mladistvých do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Tablety pioglitazonu se užívají perorálně jednou denně nezávisle na jídle. Tablety by měly být polknuty a zapity sklenicí vody.

### 4.3 Kontraindikace

Pioglitazon je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- se srdečním selháním nebo anamnézou srdečního selhání (NYHA funkční třída I. až IV)
- s poruchou funkce jater
- s diabetickou ketoacidózou
- s karcinomem močového měchýře v současné době nebo v anamnéze
- s makroskopickou hematurií, která nebyla vyšetřena.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### *Retence tekutin a srdeční selhání*

Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Při léčbě pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pro rozvoj srdečního selhávání (např.

předchozí infarkt myokardu nebo symptomatická ischemická choroba srdeční) by lékaři měli zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou a její zvyšování by mělo být postupné. U pacientů by měly být sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu. Z postmarketingového období byly hlášeny případy srdečního selhání u pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s inzulinem nebo u pacientů se selháním srdce v anamnéze. Pokud je pioglitazon podáván společně s inzulinem, měly by být pacientů sledovány možné symptomy srdečního selhávání, přírůstek váhy nebo edémy. Vzhledem k tomu, že inzulin a pioglitazon mohou způsobovat retenci tekutin, může jejich současné užívání zvyšovat riziko edémů. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy periferního edému a srdečního selhání u pacientů užívajících souběžně pioglitazon a nesteroidní antirevmatika včetně selektivních inhibitorů COX-2. V případě zhoršení srdečních funkcí je třeba léčbu pioglitazonem přerušit.

U pacientů mladších 75 let s diabetes mellitus II. typu a pre-existujícím makrovaskulárním onemocněním byla provedena studie zaměřená na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby. K existující anti-diabetické a kardiovaskulární terapii byl až po dobu 3,5 let přidán pioglitazon nebo placebo. Tato studie ukázala zvýšený počet hlášení srdečního selhání, nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii.

#### *Starší pacienti*

Kombinace s inzulinem by měla být s opatrností zvážena u starších pacientů z důvodu zvýšeného rizika závažného srdečního selhání.

S ohledem na riziko v souvislosti s věkem (zejména karcinom močového měchýře, fraktury, srdeční selhání) by měl být pečlivě zvážen poměr prospěšnosti a rizika před zahájením i v průběhu léčby starších pacientů.

#### *Karcinom močového měchýře*

V metaanalýze kontrolovaných klinických studií byly případy karcinomu močového měchýře popsány častěji ve skupinách s pioglitazonem (19 případů u 12506 pacientů, 0,15%) než v kontrolních

skupinách (7 případů u 10212 pacientů, 0,07%), HR = 2,64 (95% CI 1,11 – 6,31, P=0,029). Po vyloučení pacientů, u nichž byla v čase diagnostikování karcinomu močového měchýře expozice testovanému přípravku kratší než 1 rok, zůstalo 7 případů (0,06%) ve skupinách s pioglitazonem a 2 případy (0,02%) v kontrolních skupinách. Epidemiologické studie rovněž naznačily mírné zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, přestože ne ve všech studiích bylo zjištěno statisticky významné zvýšené riziko.

Před zahájením léčby pioglitazonem by měly být posouzeny rizikové faktory pro karcinom močového měchýře (rizika zahrnují věk, kouření v anamnéze, expozici některým pracovním faktorům nebo chemoterapii, například cyklofosfamidu nebo předchozí léčebné ozáření v regionu pánve). Před zahájením léčby pioglitazonem by měla být vyšetřena jakákoli makroskopická hematúrie.

Pacienti by měli být poučeni, aby rychle vyhledali pomoc svého lékaře, pokud se u nich objeví makroskopická hematúrie nebo jiné příznaky, jako dysurie nebo nucení na močení, které se rozvinou v průběhu léčby.

### *Sledování jaterních funkcí*

Při postmarketingovém sledování byly vzácně hlášeny poruchy funkce jater ( viz bod 4.8 ). Proto se u pacientů léčených pioglitazonem doporučuje pravidelná kontrola jaterních testů. Kontrola jaterních enzymů by měla být provedena u všech pacientů před zahájením léčby. Léčbu pioglitazonem není možno zahájit u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních transamináz (ALT > 2,5 násobek horní hranice normy) nebo s jinými příznaky onemocnění jater.

Po zahájení léčby pioglitazonem je doporučena kontrola hladiny jaterních enzymů v pravidelných intervalech dle posouzení klinického stavu. Dojde-li během léčby ke zvýšení hodnot ALT na trojnásobek horní hranice, je třeba jaterní testy co nejdříve zopakovat. Pokud je i nadále hodnota ALT trojnásobně vyšší oproti normě, musí být léčba pioglitazonem přerušena. Při výskytu příznaků onemocnění jater, jako jsou např. nevysvětlitelná nevolnost, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč, musí být jaterní testy rovněž vyšetřeny. Rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě pioglitazonem, by mělo být podloženo klinickým zhodnocením stavu pacienta a výsledky laboratorních testů. Objeví-li se žloutenka, musí být léčba léčivým přípravkem přerušena.

### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

V klinických studiích bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti v závislosti na dávce, které může být způsobeno hromaděním tuku a v některých případech spojeno s retencí tekutin. V některých případech může být zvýšení hmotnosti symptomem srdečního selhání, a proto by měla být hmotnost pečlivě kontrolována. Součástí léčby cukrovky je i dieta. Pacienti mají být poučeni o nutnosti dodržovat dietu s kontrolovaným přísunem kalorií.

### *Hematologie*

V průběhu léčby pioglitazonem došlo k mírnému snížení hemoglobinu (relativní snížení o 4%) a hematokritu (relativní snížení o 4,1%) v soulase s hemodilucí. Podobné změny byly pozorovány u metforminu (relativní snížení hemoglobinu o 3-4% a hematokritu o 3,6-4,1%) a v menším rozsahu i u

sulfonylurey a inzulínu (relativní snížení hemoglobinu o 1-2% a hematokritu o 1-3,2%) při srovnávacích studiích s pioglitazonem.

### *Hypoglykémie*

Jako důsledek zvýšené senzitivity k inzulínu může být u pacientů užívajících pioglitazon v dvojkombinaci nebo trojkombinaci se sulfonylureou nebo v dvojkombinaci s inzulínem přítomno vyšší riziko hypoglykémie související s dávkou léků. Může být nezbytná redukce dávky sulfonylurey nebo inzulínu.

### *Oční poruchy*

Při léčbě thiazolidindiony, včetně pioglitazonu, byly v rámci postmarketingového sledování hlášeny případy nového vzniku, případně zhoršení diabetického makulárního edému se snížením zrakové ostrosti. Mnozí z těchto pacientů hlásili současný výskyt periferních otoků. Není jasné, zda existuje přímá souvislost mezi pioglitazonem a makulárním edémem, předepisující lékaři by si však měli být vědomi možnosti vzniku makulárního edému, pokud pacienti udávají poruchy zrakové ostrosti. V těchto případech by měla být zvážena příslušná oftalmologická péče.

### *Ostatní*

Zvýšený výskyt zlomenin u žen byl pozorován v souhrnné analýze hlášení zlomenin jako nežádoucích účinků z randomizovaných, kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studií, které zahrnovaly 8100 pacientů léčených pioglitazonem a 7400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 let.

Zlomeniny byly pozorovány u 2,6% žen léčených pioglitazonem ve srovnání s 1,7% žen léčených komparátorem. Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

Vypočítaná incidence zlomenin byla 1,9 fraktury na 100 pacientoroků u žen léčených pioglitazonem oproti 1,1 fraktury na 100 pacientoroků u žen léčených komparátorem. Pozorované navýšení rizika zlomenin u žen léčených pioglitazonem v tomto souboru je tedy 0,8 fraktury na 100 pacientoroků.

V 3,5leté studii kardiovaskulárního rizika PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 pacientek léčených pioglitazonem (5,1%, 1 fraktura na 100 pacientoroků) ve srovnání s 23 pacientkami se zlomeninami z 905 pacientek léčených komparátorem (2,5%, 0,5 fraktury na 100 pacientoroků). U mužů léčených pioglitazonem nebylo pozorováno zvýšení četnosti výskytu zlomenin (1,7%) oproti komparátoru (2,1%).

Některé epidemiologické studie naznačily podobně zvýšené riziko fraktur u mužů i žen.

Riziko zlomenin by mělo být vzato do úvahy při dlouhodobé léčbě pacientů pioglitazonem (viz bod 4.8).

V důsledku zvýšeného účinku inzulínu může vést léčba pioglitazonem k obnovení ovulace u pacientek se syndromem polycystických ovárií. Tyto pacientky mohou otěhotnět. Měly by si toho být vědomy a přejí-li si otěhotnět nebo otěhotní, léčba pioglitazonem musí být přerušena (viz bod 4.6).

Pioglitazon by měl být používán se zvýšenou opatrností v případě současného podávání inhibitor (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) cytochromu P450 2C8. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie. Měla by být také zvážena úprava dávky v doporučeném rozmezí nebo změna antidiabetické léčby (viz bod 4.5).

Tablety přípravku Pioglitazon Actavis obsahují monohydrát laktózy a proto by neměl být předepisován pacientům se vzácnými dědičnými poruchami jako je nesnášenlivost galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo porucha vstřebávání glukózy-galaktózy.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ve studiích interakcí se ukázalo, že pioglitazon neovlivňuje významně farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenpropionu a metforminu. Nezdá se, že by současné podání pioglitazonu a sulfonylurey ovlivnilo její farmakokinetiku. Ve studiích u lidí nebyla zjištěna indukce hlavních indukovatelných podtypů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V in vitro studiích nebyla zjištěna inhibice žádného podtypu cytochromu P450. Nepředpokládají se žádné interakce s léky, které jsou těmito enzymy metabolizovány, jako je např. perorální antikoncepce, cyklosporin, blokátory vápníkového kanálu a inhibitory HMGCoA reduktázy.

Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem má za následek trojnásobné zvýšení AUC pioglitazonu. Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie (viz bod 4.4). Současné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek snížení AUC pioglitazonu o 54%. Pokud je pioglitazon podáván společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie (viz bod 4.4).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

O bezpečnosti pioglitazonu v těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Ve studiích na zvířatech bylo pozorováno omezení růstu plodu, což lze přisuzovat snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulínové rezistence v těhotenství, čímž je snížena dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu. Relevance tohoto mechanismu u lidí není známa, proto by se pioglitazon v těhotenství neměl podávat.

##### *Kojení*

Bylo zjištěno, že se pioglitazon vylučuje do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se vylučuje do mateřského mléka u lidí. Z tohoto důvodu se pioglitazon nesmí kojícím ženám podávat.

#### Fertilita

Studie fertility na zvířatech neukázaly žádný vliv na oplodnění nebo index fertility.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pioglitazon Actavis nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje. Přesto pacienti, kteří mají zkušenost s poruchami zraku, by měli řídit a obsluhovat stroje s opatrností.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Následuje výčet nežádoucích účinků s pravděpodobným nebo alespoň možným vztahem k léčbě, které se vyskytly častěji než u placebo (>0,5%) a které nebyly ojedinělé u pacientů užívajících pioglitazon ve dvojitě zaslepených klinických studiích (řazeno v soulase s MedDRA podle orgánových systémů a absolutní frekvence). Frekvence nežádoucích účinků je definována: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu a závažnosti.

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích účinků při léčbě pioglitazonem v léčebných režimech				
	Monoterapie	Kombinace			
		Metformin	Sulfonylurea	Metformin a sulfonylurea	Inzlín
<b>Infekce a infestace</b>					
infekce horních cest dýchacích	časté	časté	časté	časté	časté
bronchitida					časté
sinusitida	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>					
anémie		časté			
<b>Poruchy imunitního systému</b>					
hypersenzitivita a alergické reakce <sup>1</sup>	není známo	není známo	není známo	není známo	není známo
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>					
hypoglykémie			méně časté	velmi časté	časté
zvýšená chuť k jídlu			méně časté		



<b>Poruchy nervového systému</b>					
hypestézie	časté	časté	časté	časté	časté
bolest hlavy		časté	méně časté		
závrať			časté		
nespavost	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté
<b>Poruchy oka</b>					
poruchy zraku <sup>2</sup>	časté	časté	méně časté		
makulární edém <sup>3</sup>	není známo	není známo	není známo	není známo	není známo
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>					
vertigo			méně časté		
<b>Srdeční poruchy</b>					
srdeční selhání <sup>4</sup>					časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>					
karcinom močového měchýře	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté	méně časté
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>					
dyspnoe					časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>					
flatulence		méně časté	časté		

Nžádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích účinků při léčbě pioglitazonem v léčebných režimech				
	Monoterapie	Léčba v kombinaci			
		Metformin	Sulfonylurea	Metformin a sulfonylurea	Inzlín
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>					
potivost			méně časté		
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>					
zlomeniny kostí <sup>5</sup>	časté	časté	časté	časté	časté
bolesti kloubů		časté		časté	časté
bolesti v zádech					časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>					
hematurie		časté			
glykosurie			méně časté		
proteinurie			méně časté		

<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>					
poruchy erekce		časté			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>					
edém					velmi časté
únava			méně časté		
<b>Vyšetření</b>					
zvýšení tělesné hmotnosti <sup>6</sup>	časté	časté	časté	časté	časté
zvýšení hladiny kreatininfosfokinázy v krvi				časté	
zvýšení laktátdehydrogenázy			méně časté		
zvýšení alaninaminotransferázy <sup>7</sup>	není známo	není známo	není známo	není známo	není známo

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>1</sup> Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených pioglitazonem hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnovaly anafylaxi, angioedém a kopřivku.

<sup>2</sup> Poruchy zraku se vyskytovaly především v počátku léčby a souvisely s přechodnými změnami turgoru a indexu lomu oční čočky při změnách hladin krevního cukru, jak bývá patrné u léčby jinými antidiabetiky.

<sup>3</sup> V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt srdečního selhání stejný u pioglitazonu jako ve skupinách léčených metforminem, sulfonylureou stejně jako při podávání placeba, ale byl vyšší při kombinační léčbě s inzulínem. Ve studii u pacientů s preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním byl výskyt vážného srdečního selhání po přidání pioglitazonu k dosavadní terapii zahrnující inzulín vyšší o 1,6% oproti placebu. Nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii. V této studii bylo u pacientů, kteří dostávali pioglitazon a inzulín, pozorováno vyšší procento pacientů se srdečním selháním ve věku  $\geq 65$  let ve srovnání s pacienty pod 65 let věku (9,7 % ve srovnání s 4,0 %). U pacientů na inzulínu bez pioglitazonu byla incidence srdečního selhání 8,2 % ve věku  $\geq 65$  let ve srovnání s 4,0 % u pacientů pod 65 let. Srdeční selhání bylo hlášeno při marketingovém podávání pioglitazonu a častěji však v případech podávání v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů s anamnézou srdečního selhání.

<sup>4</sup> Byla provedena souhrnná analýza zlomenin hlášených jako nežádoucí účinek v randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studiích kontrolovaných komparátorem, které zahrnovaly 8100 pacientů léčených pioglitazonem a 7400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 let.

Byl pozorován zvýšený výskyt zlomenin u žen užívajících pioglitazon (2,6%) ve srovnání s komparátorem (1,7%). Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3%) oproti komparátoru (1,5%).

V 3,5leté studii PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 (5,1%) pacientek léčených pioglitazonem ve srovnání se zlomeninami u 23 z 905 (2,5%) pacientek léčených komparátorem. U mužů léčených pioglitazonem (1,7%) nebylo pozorováno zvýšení rizika zlomenin oproti komparátoru (2,1%). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny zlomeniny kostí jak u mužů, tak u žen (viz bod 4.4).

<sup>5</sup>Otoky se vyskytly u 6-9 % pacientů léčených pioglitazonem v kontrolovaných klinických studiích v průběhu jednoho roku. Výskyt otoků ve srovnávacích skupinách (sulfonylurea, metformin) činil 2-5 %. Otoky byly mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovaly ukončení léčby.

<sup>6</sup> V aktivních srovnávacích kontrolovaných studiích bylo u pacientů s monoterapií pioglitazonem průměrné zvýšení tělesné hmotnosti 2-3 kg za rok, podobně jako v aktivní srovnávací skupině léčených sulfonylureou. V kombinačních studiích pioglitazonu podávaného s metforminem činilo průměrné zvýšení 1,5 kg za rok a v kombinaci se sulfonylureou 2,8 kg. Ve srovnávacích studiích při přidání sulfonylurey k metforminu se tělesná hmotnost zvýšila za rok průměrně o 1,3 kg a při přidání metforminu k sulfonyluree byl průměrný pokles tělesné hmotnosti 1,0 kg.

<sup>7</sup> V klinických studiích s pioglitazonem byl výskyt více než trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejný jako u placebo, ale menší než ve srovnávacích skupinách u metforminu a sulfonylurey. Průměrné hladiny jaterních enzymů se při podávání pioglitazonu snížily. Při postmarketingovém sledování se vzácně objevilo zvýšení hladin jaterních enzymů a hepatocelulární dysfunkce. Velmi vzácně byly pozorovány i fatální případy, vztah k pioglitazonu však nebyl potvrzen.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Pacienti v klinických studiích užívali pioglitazon v dávkách vyšších než je doporučená maximální dávka 45 mg/den. Maximální uváděná dávka byla 120 mg/den po čtyři dny a poté 180 mg/den po sedm dní bez jakýchkoli příznaků.

Při kombinované léčbě se sulfonylureou nebo inzulínem může dojít k hypoglykémii. V případě předávkování je třeba provést podpůrná opatření a zahájit symptomatickou léčbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léky na léčbu diabetes mellitus, léky snižující hladinu glukózy v krvi vyjma inzulínu;  
ATC kód A10BG03.

Účinky pioglitazonu jsou pravděpodobně zprostředkovány snížením inzulínové rezistence. Zdá se, že pioglitazon účinkuje prostřednictvím aktivace specifických jaderných receptorů (gamma receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu), která vede ke zvýšení citlivosti na inzulín v buňkách jater, tukové tkáni a kosterního svalstva u zvířat. Zjistilo se, že léčba pioglitazonem snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy v případě inzulínové rezistence.

U pacientů s diabetes mellitus II. typu se vlivem léčby pioglitazonem zlepšily hodnoty glykémie nalačno i po jídle. Zlepšení kontroly glykémie je spojeno se sníženou koncentrací inzulínu nalačno i po jídle. Za účelem stanovení doby, po které dochází k selhání léčby (definované jako přítomnost  $HbA_{1c} < 8,0\%$  po prvních šesti měsících léčby), bylo prodlouženo trvání klinické studie srovnávající monoterapii pioglitazonem vs. gliclazidem. Ve srovnání s pioglitazonem Kaplan-Meierova analýza prokázala kratší dobu do selhání léčby u pacientů léčených gliclazidem. Po dvou letech byla kontrola glykémie (definovaná jako  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) udržena u 69% pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s 50% pacientů léčených gliclazidem. Ve dvouleté studii srovnávající kombinované podávání metforminu společně s pioglitazonem nebo gliclazidem, byla kontrola glykémie, měřené jako průměrná změna  $HbA_{1c}$  od počáteční hodnoty, v prvním roce léčby podobná v obou skupinách. Ve druhém roce bylo zhoršení  $HbA_{1c}$  menší u pioglitazonu ve srovnání s gliclazidem.

V placebem kontrolované studii byli pacienti s nedostatečnou kontrolou glykémie po tříměsíční optimalizaci léčby inzulínem po dobu 12 měsíců randomizováni do skupiny s podáváním pioglitazonu nebo placebo. U pacientů ve skupině s pioglitazonem došlo k redukci  $HbA_{1c}$  o 0,45% ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulínem a ve skupině s pioglitazonem došlo také k redukci dávky inzulínu.

Analýza HOMA (homeostasis model assessment) uvádí zlepšení funkce beta-buněk stejně jako zvýšení citlivosti na inzulín při podávání pioglitazonu. Dvouleté klinické studie ukázaly přetrvání tohoto účinku.

V jednoletých klinických studiích pioglitazon konzistentně statisticky významně snižoval poměr albumin/kreatinin ve srovnání s počátečním stavem.

Účinek pioglitazonu (45 mg v monoterapii versus placebo) byl studován v malé 18-ti týdenní studii u diabetiků II. typu. Podávání pioglitazonu vedlo k signifikantnímu zvýšení tělesné hmotnosti, přičemž množství viscerálního tuku bylo významně nižší, zatímco objem extraabdominálního tuků vzrostl. Změny distribuce tělesného tuku při podávání pioglitazonu provázelo zlepšení citlivosti na inzulín. Ve většině klinických studií bylo v porovnání s placebem pozorováno snížení celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvýšení hladiny HDL cholesterolu a malé, ale klinicky nevýznamné zvýšení hladiny LDL cholesterolu.

Při srovnání s placebem, metforminem nebo gliklazidem v klinických studiích trvajících až dva roky pioglitazon redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a

zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. Ve srovnání s placebem pioglitazon nezvýšil statisticky významně hladinu LDL cholesterolu, zatímco u metforminu a gliclazidu bylo pozorováno její snížení. Ve 20-ti týdenní studii pioglitazon redukoval jak hladinu triglyceridů nalačno, tak zlepšil postprandiální hypertriglyceridemii svým účinkem na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v játrech. Tyto účinky byly nezávislé na účinku pioglitazonu na glykémii a byly statisticky významně odlišné od účinků glibenclamidu.

V klinické studii PROactive, placebem kontrolované studii zaměřené na hodnocení ardiiovaskulárních výsledků léčby bylo 5238 pacientů s diabetes mellitus II. typu a preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním randomizováno k přidání pioglitazonu nebo placeba k existující antidiabetické a kardiovaskulární terapii po dobu až 3,5 let. Průměrný věk studijního souboru byl 62 let, průměrné trvání diabetu 9,5 let. Přibližně jedna třetina pacientů byla léčena inzulinem v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonyleureou. Kritériem pro zařazení pacientů do studie byl alespoň jeden z následujících nálezů: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, perkutánní srdeční intervence nebo bypass koronární artérie, akutní koronární syndrom, ischemická choroba srdeční nebo obstruktivní onemocnění periferních artérií. Téměř polovina pacientů prodělala předchozí srdeční infarkt a přibližně 20% pacientů cévní mozkovou příhodu. U přibližně poloviny studijního souboru byla přítomna nejméně dvě vstupní kritéria kardiovaskulárních příhod. Téměř všechny subjekty (95%) užívaly kardiovaskulární léčivé přípravky (betablokátory, ACE inhibitory, angiotensin II antagonisty, blokátory kalciových kanálů, nitráty, diuretika, aspirin, statiny, fibráty).

Ačkoli studie nebyla úspěšná s ohledem na primární endpoint, který zahrnoval mortalitu z jakéhokoli důvodu, nefatální infarkt myokardu, mozkovou mrtvici, akutní koronární syndrom, závažnou amputaci nohy, koronární revaskularizaci a revaskularizaci dolních končetin, výsledky naznačují, že nejsou žádné dlouhodobé kardiovaskulární problémy související s používáním pioglitazonu. Nicméně došlo ke zvýšení výskytu edémů, nárůstu tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Nebylo pozorováno zvýšení mortality z důvodu srdečního selhávání.

### *Pediatrická populace*

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pioglitazonem u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus typu II . Pro informaci o použití u dětí viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

Pioglitazon se po perorálním podání rychle vstřebává, maximální plazmatická koncentrace nezměněného pioglitazonu je obvykle dosažena 2 hodiny po podání. V rozmezí dávky 2-60 mg bylo zjištěno lineární zvyšování plazmatické koncentrace závislé na velikosti dávky. Rovnovážný stav je dosažen po 4-7 dnech podávání léku. Opakované podávání nevede ke kumulaci látky ani jejích

metabolitů. Příjem potravy neovlivňuje vstřebávání. Absolutní biologická dostupnost pioglitazonu je vyšší než 80%.

#### *Distribuce*

Odhadovaný distribuční objem pioglitazonu u člověka je 0,25 l/kg.

Pioglitazon a všechny jeho aktivní metabolity se výrazně vážou na plazmatické bílkoviny (více než 99%).

#### *Biotransformace*

Pioglitazon je významně metabolizován v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických methylenových skupin, k čemuž dochází převážně na cytochromu P450 2C8, i když se těchto procesů mohou menší měrou zúčastňovat i jiné izoformy. Tři ze šesti identifikovaných metabolitů jsou aktivní (M-II, M-III a M-IV). Vezmeme-li do úvahy aktivitu, koncentrace a vazbu na plazmatické bílkoviny, pioglitazon a metabolit M-III mají stejnou účinnost. Metabolit M-IV je asi 3x účinnější než pioglitazon, zatímco relativní účinek M-II je minimální.

V *in vitro* studiích nebylo zjištěno, že by pioglitazon inhiboval některý podtyp cytochromu P450. U člověka nebyla dokázána indukce hlavních indukovatelných izoenzymů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčních studiích se ukázalo, že pioglitazon nemá významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenprokumonu a metforminu. Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) nebo rifampicinem (inductor cytochromu P450 2C8) má za následek zvýšení, resp. snížení plazmatické koncentrace pioglitazonu (viz bod 4.5).

#### *Eliminace*

Po perorálním podání radioaktivně značeného pioglitazonu u člověka bylo větší množství zachyceno ve stolici (55%) a menší množství v moči (45%). U zvířat je možno stanovit v moči a stolici pouze malé množství nezměněného pioglitazonu. U člověka je průměrná hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu 5-6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16-23 hodin.

#### *Starší osoby*

U osob ve věku 65 let a více je farmakokinetika pioglitazonu v rovnovážném stavu podobná farmakokinetice u mladších osob.

#### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší plazmatické hladiny pioglitazonu a jeho metabolitů než osoby s normální funkcí ledvin, i když hodnota clearance výchozí nemetabolizované látky po orálním podání je podobná u obou skupin. Z tohoto důvodu se nemění ani koncentrace volného (nevázaného) pioglitazonu.

#### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Celková plazmatická koncentrace pioglitazonu se mění pouze při zvětšení distribučního objemu. Z tohoto důvodu je vlastní clearance snížena zároveň s vyšším podílem volné frakce pioglitazonu

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V toxikologických studiích bylo po opakovaném podávání pioglitazonu myším, potkanům, psům a opicím pravidelně pozorováno zvýšení objemu plazmy spojené s hemodilucí, anémií a reverzibilní excentrickou hypertrofií srdce. Kromě toho bylo zjištěno zmožnění tukové tkáně a zvýšení infiltrace. Tyto nálezy byly pozorovány u všech druhů při plazmatických koncentracích čtyřnásobných a nižších než při dávkách léku v klinické praxi. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno omezení růstu plodu, které je možno přičíst účinku pioglitazonu na snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulínové rezistence v těhotenství, čímž se snižuje dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu.

V početných in vitro a in vivo studiích zkoumajících genotoxický potenciál se tato vlastnost u pioglitazonu nepotvrdila. U potkanů dostávajících pioglitazon až po dobu 2 let byl pozorován zvýšený výskyt hyperplazie (samci i samice) a nádorů (samci) močového měchýře.

Tvorba a výskyt močových kamenů s následným podrážděním a hyperplazií byla stanovena jako mechanický základ pro pozorovanou tumorigenní odpověď potkanních samců. 24-měsíční studie těchto mechanických příčin u potkanních samců prokázala, že podávání pioglitazonu vede ke zvýšené incidenci hyperplastických změn v močovém měchýři. Okyselení dietou výskyt nádorů významně snižovalo, avšak neeliminovalo jejich výskyt. Výskyt mikrokystalů zhoršil hyperplastickou odpověď, ale nebyl považován za primární příčinu hyperplastických změn. Vliv na lidský organismus, vzhledem k tumorigenní odpovědi u potkanních samců, nelze vyloučit.

U myší obou pohlaví nebyl zaznamenán výskyt nádorů při podávání pioglitazonu. Hyperplazie močového měchýře nebyla zjištěna u psů ani opic, kterým byl podáván pioglitazon po dobu až 12 měsíců.

Na zvířecím modelu familiární adenomatózní polypózy (FAP) vedla léčba dalšími dvěma thiazolidindiony ke zvýšenému výskytu nádorů v tlustém střevě. Význam tohoto nálezu není znám.

Zhodnocení rizika pro životní prostředí: nepředpokládá se žádný vliv na životní prostředí způsobený klinickým použitím pioglitazonu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Vápenatá sůl karmelosy  
Hyprolosa  
Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistry, balení po 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 a 100 tablet.

Balení po 14, 28, 56, 84 a 98 tablet obsahují blistry se zkratkami dnů v týdnu (Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne).

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15.března 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 11. listopadu 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pioglitazon Actavis 15 mg tablety  
pioglitazonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě hydrochloridu).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

#### 10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

**NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pioglitazon Actavis 15 mg

**17. UNIKÁTNÍ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. UNIKÁTNÍ IDENTIFIKÁTOR – LIDSKY ČITELNÉ ÚDAJE**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pioglitazon Actavis 30 mg tablety

pioglitazonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 30 mg (ve formě hydrochloridu).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pioglitazon Actavis 30 mg

**17. UNIKÁTNÍ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. UNIKÁTNÍ IDENTIFIKÁTOR – LIDSKY ČITELNÉ ÚDAJE**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pioglitazon Actavis 45 mg tablety

pioglitazonum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 45 mg (ve formě hydrochloridu).

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další údaje jsou uvedeny v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

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

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Island

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pioglitazon Actavis 45 mg

**17. UNIKÁTNÍ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. UNIKÁTNÍ IDENTIFIKÁTOR – LIDSKY ČITELNÉ ÚDAJE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pioglitazon Actavis 15 mg tablety

pioglitazonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf. (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot.

**5. JINÉ (ZKRATKY PRO DNY V TÝDNU POUZE PRO KALENDÁŘNÍ BALENÍ 14, 28, 56, 84 A 98 TABLET)**

Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pioglitazon Actavis 30 mg tablety

pioglitazonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf. (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot.

**5. JINÉ (ZKRATKY PRO DNY V TÝDNU POUZE PRO KALENDÁŘNÍ BALENÍ 14, 28, 56, 84 A 98 TABLET)**

Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pioglitazon Actavis 45 mg tablety

pioglitazonum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Actavis Group PTC ehf. (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot.

**5. JINÉ (ZKRATKY PRO DNY V TÝDNU POUZE PRO KALENDÁŘNÍ BALENÍ 14, 28, 56, 84 A 98 TABLET)**

Po  
Út  
St  
Čt  
Pá  
So  
Ne

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Pioglitazon Actavis 15 mg, 30 mg a 45 mg tablety**

**Pioglitazon Actavis 15 mg**

**Pioglitazon Actavis 30 mg**

**Pioglitazon Actavis 45 mg**

pioglitazonum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Pioglitazon Actavis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pioglitazon Actavis užívat
3. Jak se přípravek Pioglitazon Actavis užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pioglitazon Actavis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Pioglitazon Actavis a k čemu se používá**

Pioglitazon Actavis obsahuje pioglitazon. Je to antidiabetický lék, který se používá k léčbě diabetes mellitus II. typu (cukrovka nevyžadující aplikaci inzulínu), když metformin není vhodný nebo nedostatečně účinkoval. Tento typ cukrovky se obvykle objevuje v dospělosti.

Trpíte-li cukrovkou II. typu, Pioglitazon Actavis pomáhá kontrolovat hladinu Vašeho krevního cukru tím, že Váš organismus lépe využívá vlastní inzulín. Po 3 – 6 měsících od zahájení léčby Váš lékař zkontroluje, zda je léčba přípravkem Pioglitazon Actavis dostatečně účinná.

Přípravek Pioglitazon Actavis být používán samostatně u pacientů, kteří nemohou užívat metformin a u kterých se nepodařilo dietou a cvičením regulovat hladinu cukru v krvi, nebo může být přidán k léčbě jinými přípravky (jako je metformin, sulfonylurea nebo inzulín), kterými se nepodařilo dostatečně regulovat hladinu cukru v krvi.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pioglitazon Actavis užívat**

##### **Neužívejte Pioglitazon Actavis**

- jestliže jste přecitlivělý(á) (alergický(á)) na pioglitazon nebo na kteroukoliv další složku přípravku Pioglitazon Actavis (viz bod 6, seznam pomocných látek)
- jestliže máte srdeční selhání nebo jste ho měl(a) v minulosti.
- jestliže máte jaterní onemocnění.
- jestliže jste měl(a) diabetickou ketoacidózu (komplikace cukrovky, způsobující rychlý pokles hmotnosti, nevolnost nebo zvracení).
- jestliže máte, nebo jste v minulosti měl(a) rakovinu močového měchýře
- jestliže máte krev v moči, kterou Váš lékař dosud nevyšetřoval.



## **Upozornění a opatření**

Před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem informujte lékaře, jestliže

- Váš organismus zadržuje vodu (retence tekutin), nebo máte problémy se selháváním srdce, zvláště pokud jste starší 75 let. Jestliže užíváte protizánětlivé léky, které mohou rovněž způsobit zadržování vody v těle a otoky, informujte o tom svého lékaře.
- máte zvláštní typ diabetického onemocnění oka, nazývaný makulární edém (otok zadní části oka).
- máte cysty na vaječnicích (polycystický ovariální syndrom). Vzhledem k účinku přípravku je zde zvýšená možnost, že otěhotníte, protože můžete začít znovu ovulovat. Užívejte příslušnou antikoncepci tak, abyste se vyhnula neplánovanému těhotenství.
- máte jaterní nebo srdeční problémy. Před začátkem užívání přípravku Pioglitazon Actavis. Vám bude odebrána krev, aby byla zkontrolována funkce jater. Tyto kontroly se mohou pravidelně opakovat. U některých pacientů s dlouhotrvajícím diabetem mellitus II. typu a srdečním onemocněním, nebo předchozí mozkovou mrtvicí, kteří byli léčeni pioglitazonem a inzulínem, došlo k rozvoji srdečního selhání. Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud zaznamenáte příznaky srdečního selhání, jako je nezvyklá dušnost, nebo rychlý nárůst tělesné hmotnosti nebo ohraničený otok (edém).

Pokud užíváte Pioglitazon Actavis společně s dalšími antidiabetickými léky, je pravděpodobnější, že hladina Vašeho krevního cukru by mohla klesat pod normální hodnoty (hypoglykémie).

Mohou se objevit změny ve Vašem krevním obrazu (anémie).

### Zlomeniny kostí

U pacientů, především u žen, užívajících pioglitazon se objevila vyšší četnost zlomenin kostí. Tuto skutečnost vezme při léčbě cukrovky Váš lékař v úvahu.

## **Děti a dospívající**

Použití u dětí do 18 let věku se nedoporučuje.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Pioglitazon Actavis**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Ve většině případů můžete užívat i další léky, pokud užíváte Pioglitazon Actavis . Přesto určité léky mají pravděpodobně vliv na hodnotu cukru ve Vaší krvi:

- gemfibrozil (užívá se na snížení hladiny cholesterolu)
- rifampicin (užívá se na léčbu tuberkulózy a jiných infekcí)

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z těchto léků. Bude Vám kontrolována hladina cukru v krvi a Vaše dávka přípravku Pioglitazon Actavis bude dle potřeby upravena.

## **Pioglitazon Actavis s jídlem a pitím**

Tablety můžete užívat nezávisle na jídle. Tablety zapijte sklenicí vody.

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Lékař Vám doporučí přerušit léčbu tímto přípravkem.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek neovlivní Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, buďte však opatrní, pokud se u Vás objeví poruchy zraku.

## **Pioglitazon Actavis obsahuje monohydrát laktózy**

Pokud jste byl/a již dříve informován/a svým lékařem, že trpíte nesnášenlivostí na některé cukry, kontaktujte před zahájením užívání přípravku Pioglitazon Actavis svého lékaře.

### 3. Jak se přípravek Pioglitazon Actavis užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá počáteční dávka přípravku je jedna tableta s 15 mg nebo 30 mg pioglitazonu denně. Lékař Vám může dávku zvýšit maximálně na 45 mg jednou denně. Lékař Vám řekne, jakou dávku máte užívat.

Budete-li mít pocit, že je účinek přípravku Pioglitazon Actavis příliš slabý, řekněte to svému lékaři.

Pioglitazon Actavis se může užívat nezávisle na jídle.

Jelikož se Pioglitazon Actavis používá v kombinaci s jinými léky k léčbě cukrovky (např. inzulín, chlorpropamid, glibenklamid, gliklazid, tolbutamid), řekne Vám Váš lékař, zda máte užívat nižší dávky těchto léků.

Lékař Vás v průběhu léčby přípravkem Pioglitazon Actavis bude pravidelně zvat k odběrům krve z důvodů kontroly funkce Vašich jater.

Držte-li při cukrovce dietu, pokračujte v ní i při léčbě přípravkem Pioglitazon Actavis .

Pravidelně sledujte svoji váhu, v případě jejího zvýšení to sdělte lékaři.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Pioglitazon Actavis , než jste měl(a)**

Pokud omylem užijete více tablet přípravku nebo přípravek užije dítě nebo někdo jiný, sdělte to okamžitě lékaři nebo lékárníkovi. Váš krevní cukr by mohl klesnout pod normální hladinu a tuto hladinu lze zvýšit požitím cukru. Je doporučováno nosit s sebou kostku cukru, sladkost, sušenku nebo slazený ovocný džus.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Pioglitazon Actavis**

Snažte se užívat přípravek Pioglitazon Actavis každý den, jak vám bylo předepsáno. Zapomenete-li si však dávku vzít, vezměte si následující dávku jako obvykle. Neberte si dvojitou dávku náhradou za zapomenutou tabletu.

U velikostí balení 14, 28, 56, 84 a 98 tablet si můžete zkontrolovat, který den jste užil(a) poslední tabletu Pioglitazon Actavis , podle kalendáře tištěného na blistru.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat Pioglitazon Actavis**

Aby bylo dosaženo správného léčebného účinku, měl by se Pioglitazon Actavis užívat každý den. Pokud jste přestal(a) užívat Pioglitazon Actavis , může se zvýšit hladina Vašeho krevního cukru. Informujte svého lékaře předtím, než přestanete lék užívat.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U pacientů se vyskytly zejména tyto závažné nežádoucí účinky:

Vyskytly se časté (až u 1 z 10 pacientů) případy selhání srdce u pacientů užívajících pioglitazon v kombinaci s inzulínem. Příznaky jsou nezvyklá dušnost, rychlý nárůst tělesné hmotnosti nebo lokální

otoky (edémy). Pokud pozorujete některý z těchto příznaků, zejména, je-li Vám více než 65 let, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Rakovina močového měchýře se vyskytla u pacientů užívajících pioglitazon méně často (až u 1 ze 100 pacientů). Příznaky zahrnují krev v moči, bolest při močení nebo náhlé nucení na močení. Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Lokální otoky (edémy) se vyskytly velmi často u pacientů užívajících pioglitazon v kombinaci s inzulínem. Pokud pozorujete takové nežádoucí účinky, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Zlomeniny kostí se vyskytly často (až u 1 z 10 pacientů) u žen užívajících pioglitazon a byly hlášeny i u mužů (četnost výskytu z dostupných údajů nelze určit) užívajících pioglitazon. Pokud zaznamenáte tento nežádoucí účinek, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

U pacientů užívajících pioglitazon se též vyskytla porucha zraku (rozmazané vidění) v důsledku otoku (nebo tekutiny) očního pozadí (četnost výskytu není známa). Pokud se u vás tento příznak vyskytl poprvé, nebo pokud již máte rozmazané vidění a příznaky se zhoršují, kontaktujte co nejdříve svého lékaře.

U pacientů užívajících Pioglitazon Actavis byly hlášeny alergické reakce (četnost výskytu není známa). Přestaňte užívat tento léčivý přípravek a vyhledejte co nejdříve svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce včetně kopřivky, otoku tváře, rtů, jazyka nebo krku, který může způsobit dechové nebo polykací obtíže.

Jiné nežádoucí účinky, které se vyskytly u některých pacientů užívajících pioglitazon:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- infekce dýchacích cest
- porucha zraku
- zvýšení tělesné hmotnosti
- pocit necitlivosti

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- zánět vedlejších dutin nosních (sinusitis)
- poruchy spánku (nespavost)

Není známo (z dostupných údajů nelze četnost výskytu určit)

- zvýšení hladin jaterních enzymů
- alergické reakce

Následující nežádoucí účinky se vyskytly u některých pacientů užívajících pioglitazon v kombinaci s jinými antidiabetickými léky:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- snížení hladiny krevního cukru (hypoglykémie)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- bolest hlavy
- závratě
- bolesti kloubů
- impotence
- bolesti zad
- dušnost
- mírné snížení počtu červených krvinek
- nadýmání

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- cukr v moči, bílkovina v moči
- zvýšení hodnot enzymů
- točení hlavy (závrať)
- zvýšené pocení
- únava
- zvýšená chuť k jídlu

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Pioglitazon Actavis uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Pioglitazon Actavis obsahuje**

- Léčivou látkou je pioglitazon (pioglitazonum).  
Jedna tableta obsahuje 15 mg, 30 mg nebo 45 mg pioglitazonu (ve formě hydrochloridu).  
Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazonu (ve formě hydrochloridu).  
Jedna tableta obsahuje 30 mg pioglitazonu (ve formě hydrochloridu).  
Jedna tableta obsahuje 45 mg pioglitazonu (ve formě hydrochloridu).
- Pomocnými látkami jsou: monohydrát laktosy, hyprolosa, vápenatá sůl karmelosy, magnesiumstearát.

### **Jak přípravek Pioglitazon Actavis vypadá a co obsahuje toto balení**

Pioglitazon Actavis 15 mg tablety jsou bílé, kulaté, ploché, zkosené tablety o průměru 5.5 mm s vyraženým 'TZ15' na jedné straně.

Pioglitazon Actavis 30 mg tablety jsou bílé, kulaté, ploché, zkosené tablety o průměru 7 mm s vyraženým 'TZ30' na jedné straně.

Pioglitazon Actavis 45 mg tablety jsou bílé, kulaté, ploché, zkosené tablety o průměru 8 mm s vyraženým 'TZ45' na jedné straně.

Tablety se dodávají v Al/Al blistrech, balení po 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 a 100 tabletách. Balení po 14, 28, 56, 84 a 98 tabletách obsahují blistry se zkratkami dnů v týdnu (Po, Út, St, Čt, Pá, So, Ne).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

### *Držitel rozhodnutí o registraci*

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

### *Výrobce*

Actavis Ltd.

BLB 015-016 Bulebel Industrial Estate

Zejtun ZTN 3000

Malta

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **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

### **Portugal**

Actavis Group PTC ehf.

Islândia

Tel: +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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována** <{MM/RRRR}> <{měsíc RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.