

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glubrava 15 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 15 mg pioglitasooni (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tabletid on valged või kahvatuvalged, piklikud, õhukese polümeerikattega, ühel küljel on surutrükk „15 / 850“ ja teisel küljel „4833M“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Glubrava on näidustatud teise rea ravimina 2. tüüpi diabeedi raviks, eriti ülekaalulistel täiskasvanud patsientidel, kellel suukaudse metformiini monoteeraapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli.

3...6 kuud pärast pioglitasoonravi alustamist tuleb patsiente adekvaatse ravivastuse suhtes kontrollida (nt HbA_{1c} vähenemine). Ravivastust mittesaavutanud patsientidel tuleb pioglitasoon ära jätta. Pikaajalise ravi potentsiaalseid riske arvestades peavad ravi määranud arstid järgnevate tavapäraste visiitide käigus saama kinnitust, et pioglitasoonist saadud kasu püsib (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Glubrava soovitatav annus on 30 mg pioglitasooni ja 1700 mg metformiinvesinikkloriidi ööpäevas (üks Glubrava tablett 15 mg/850 mg, manustatuna kaks korda ööpäevas).

Enne patsiendi üleminekut Glubravale võib kaaluda pioglitasooni annuse tiitrimist (lisatuna optimaalses annuses metformiinravile).

Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda otsest üleminekut metformiini monoteeraapialt Glubrava kasutamisele.

Erirühmad

Eakad

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, tuleb regulaarselt kontrollida Glubravat kasutavate eakate patsientide neerufunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Arstid peavad ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ja suurendama annust järk-järgult, eriti, kui pioglitasooni kasutatakse koos insuliiniga (vt lõik 4.4 Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus).

Neerukahjustus

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Glubrava sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

GFR ml/min	Metformiin	Pioglitatsioon
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Annuse kohandamiseta. Maksimaalne ööpäevane annus on 45 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	

Maksakahjustus

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

Lapsed

Glubrava ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tabletid neelata alla koos klaasi veega. Glubrava manustamine söögikorra ajal või vahetult pärast sööki aitab vähendada metformiiniga seotud seedetrakti häireid.

4.3 Vastunäidustused

Glubrava on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- südamepuudulikkus või selle esinemine anamneesis (NYHA I-IV klass);
- olemasolev põievähk või anamneesis põievähk;
- uurimata makroskoopiline hematuuria;
- äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks südame- või hingamispuudulikkus, hiljuti põetud müokardiinfarkt, šokk;
- maksakahjustus;
- äge alkoholimürgistus, alkoholism;
- igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos);
- diabeetiline prekooma;
- raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min);
- ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
 - dehüdratsioon;
 - raske infektsioon;
 - šokk;

- jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4);
- imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Puuduvad kliinilised andmed pioglitasooni kasutamisest kolmikravina kombinatsioonis mõne teise suukaudse diabeedivastase ravimiga.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb Glubrava kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorsetes tulemustes on vere pH vähenemine ($< 7,35$), vereplasma laktaadisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Eakatel patsientidel esineb sageli asümptomaatilist neerufunktsiooni häiret. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib halveneda, näiteks antihüpertensiivse ravi või diureetilise ravi korral ja mittesteroidse põletikuvastase ainega ravi alustamisel.

Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus

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

2. 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 suuremuse tõusule.

Eakad

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

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

Põievähk

Pioglitasoni kontrolliga kliiniliste uuringute metaanalüüs näitab pioglitasoni grupis põievähi suuremat esinemissagedust (19 juhtu 12 506 patsiendist, 0,15%) võrreldes kontrollgruppidega (7 juhtu 10 212 patsiendist, 0,07%), HR = 2,64 (95% CI: 1,11...6,31, p = 0,029). Pärast põievähi diagnoosimist ja uuringuravimit selleks hetkeks alla aasta saanud patsientide uuringust välja arvamist, oli juhte pioglitasoni grupis 7 (0,06%) ja kontrollgruppides 2 (0,02%). Epidemioloogilised uuringud on samuti näidanud pioglitasoniga ravitavatel diabeetikutel vähest põievähi riski suurenemist, kuigi kõigis uuringutes riski statistiliselt olulist suurenemist ei esinenud.

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

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

Maksafunktsiooni jälgimine

Turuletulekujärgselt on harva teatatud maksaensüümide suurenenud aktiivsusest ja maksarakkude funktsioonihäiretest koos pioglitasoniga (vt lõik 4.8). Kuigi väga harva on teatatud surmaga lõppenud juhtumitest, pole põhjuslikku seost avastatud.

Seetõttu on soovitatav Glubrava ravi saavatel patsientidel periooditi jälgida maksaensüüme. Maksaensüüme tuleb määrata kõikidel patsientidel enne Glubrava ravi määramist. Glubrava ravi ei tohi alustada neil patsientidel, kellel maksaensüümi väärtused on tõusnud (ALAT > 2,5 korda üle normi) või esineb mõni muu maksahaigusele viitav näitaja.

Määratud Glubrava ravi korral on soovitatav maksaensüüme kontrollida perioodiliselt, olenevalt kliinilisest vajadusest. Kui Glubrava ravi ajal tõusevad ALAT-i väärtused 3 korda üle normväärtuse, tuleb maksaensüümi väärtusi taas kontrollida nii ruttu kui võimalik. Kui ALAT-i 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 Glubrava ravi jätkamise osas tuleb teha laboratoorsetele näitajatele toetudes. Ikteruse esinemisel tuleb ravimpreparaadi kasutamine lõpetada.

Kehakaalu suurenemine

Kliinilistes uuringutes esines pioglitasonravi korral annusega seotud kehakaalu suurenemine, mis võib olla põhjustatud rasva akumulatsioonist ja mõnedel juhtudel vedeliku retentsioonist. Mõnedel juhtudel võib kaalutõus olla südamepuudulikkuse sümptomiks; mistõttu kaalu tuleb tähelepanelikult jälgida.

Hematoloogia

Pioglitatsioonravi korral esines hemoglobiinisalduse kerge vähenemine (4% suhteline vähenemine) ja hematokriti vähenemine (4,1% suhteline vähenemine), mis on kooskõlas hemodilutsiooniga. Võrdlevates kontrolluuringutes pioglitatsiooniga esinesid sarnased muutused metformiiniga (hemoglobiini 3...4% ja hematokriti 3,6...4,1% suhteline langus) ravitud patsientidel.

Hüopoglükeemia

Suukaudse kaksikravi korral sulfonüüluureatega pioglitasooni saavatel patsientidel esineb oht annusest tingitud hüopoglükeemia tekkimisele ja vajalikuks võib osutuda sulfonüüluurea annuse vähendamine.

Silmahaigused

Turuletulekujärgselt on tiasolidiindioonide, sh pioglitasooni kasutamisel teatatud diabeetilise maakula turse esmakordsest tekkest või süvenemisest koos vähenenud nägemisteravusega. Paljud nendest patsientidest teatasid kaasnevast perifeersest turses. Ei ole selge, kas pioglitasooni ja maakula turse vahel on otsest seost, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peavad olema valvsad maakula turse tekkimise võimaluse suhtes, kui patsiendid teatavad nägemisteravuse häiretest; ning tuleb arvestada asjakohase oftalmoloogilise konsultatsiooniga.

Kirurgia

Kuna Glubrava sisaldab metformiinvesinikkloriidi, tuleb selle kasutamine üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiaga operatsiooni ajaks katkestada. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb Glubrava kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

Polütsüstiliste munasarjade sündroom

Insuliini toime suurendamise tagajärjel võib pioglitatsioonravi 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).

Teised

Randomiseeritud kontrolliga topeltpimedad kliinilised uuringud, näitasid naiste seas suurenenud luumurdude esinemise riski ühises luumurru kõrvaltoimete analüüsis (vt lõik 4.8).

Arvutatud luumurru juhud olid 1,9 murdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitatsiooniga ravitud naistel ja 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Seega on selles pioglitasooni andmekogumis uuritud murdude ületusrisk naistel 0,8 murdu 100 patsiendiaasta kohta.

Mõned epidemioloogilised uuringud näitasid luumurdude riski sarnast suurenemist nii meestel kui naistel. Pioglitatsiooniga ravitavatel patsientidel tuleb pikaajalise ravi korral arvesse võtta murdude esinemise riski (vt lõik 4.8).

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

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Glubravaga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud. Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni ravimi koostisse kuuluvate toimeainete (pioglitasooni ja metformiini) kohta.

Pioglitasoon

On teada, et pioglitasooni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) samaaegne manustamine toob kaasa pioglitasooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala kolmekordse suurenemise. Kuna esineb annusega seotud kõrvaltoimete esinemissageduse potentsiaalne suurenemine, võib gemfibrosiili samaaegsel manustamisel osutada vajalikuks pioglitasooni annuse vähendamine. Glükeemilist kontrolli tuleb täpselt jälgida (vt lõik 4.4). On teada, et pioglitasooni samaaegne manustamine rifampitsiiniga (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) toob kaasa pioglitasooni kontsentratsioonikõvera aluse pindala vähenemise 54% võrra. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks pioglitasooni annuse suurendamine. Glükeemilist kontrolli tuleb täpselt jälgida (vt lõik 4.4).

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn. sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida vere glükoosisisaldust, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist vere glükoosisisaldust vähendava aine annust korrigeerida.

Angiotensiini konverteerivate ensüümi (AKE) inhibiitorite toimele võib langeda vere glükoosisisaldus. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist vere glükoosisisaldust vähendava aine annust korrigeerida.

Koostoime uuringud on näidanud, et pioglitasoon ei mõjuta oluliselt digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Inimueuringud 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.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuuringute puhul tuleb Glubrava kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid,

AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis Glubravaga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Katioonsed ravimid, mis elimineeritakse renaalsete tubulaarsekretsiooni teel (nt. tsimetidiin) võivad omada koostoimet metformiiniga, võisteldes neerutorukestes toimivate ühiste transpordisüsteemide pärast. Seitsmel tervel vabatahtlikul läbi viidud uurimus tõestas, et 400 mg tsimetidiini manustamine kaks korda ööpäevas suurendas metformiini süsteemset ekspositsiooni (AUC) 50% ja C_{max} -i 81% võrra. Seetõttu peab renaalsete tubulaarsekretsiooni teel elimineeritavate katioonsete ravimite koosmanustamisel arvesse võtma glükeemilise kontrolli põhjalikku jälgimist, annuse kohandamist soovitatava annustamise piires ja muudatusi diabeedi ravis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / Kontratseptsioon meestel ja naistel

Glubravat ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui patsient soovib rasestuda, tuleb ravi Glubravaga lõpetada.

Rasedus

Pioglitason

Pioglitasoni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid inimestel läbiviidud uuringute kohta. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalsed riskid inimesele ei ole teada.

Metformiin

Metformiini kasutamise kohta rasedatel on vähe andmeid. Loomkatsed ei ole näidanud teratogeenseid toimeid, samuti ei ole need näidanud otsest või kaudset reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Glubravat ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui patsient rasestub, tuleb ravi Glubravaga lõpetada.

Imetamine

Ei ole teada, kas pioglitason ja metformiin erituvad rinnapiima. Loomkatsetel põhinevad toksikoloogilised andmed on näidanud nii pioglitasoni kui metformiini eritumist lakteerivate rottide piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Glubrava on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomade fertiilsusuuringutes pioglitasoniga ei esinenud mõju paaritumisele, viljastumisele ega fertiilsuse indeksile.

Metformiin ei mõjutanud isaste ja emaste rottide fertiilsust, manustatuna nii kõrgetes annustes kui 600 mg/kg/ööpäevas, mis kehapinna võrdlusele põhinedes on ligikaudu kolm korda rohkem kui maksimaalne inimesele soovitatud päevane annus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Glubrava ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski peavad nägemishäiretega patsiendid olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilisi uuringuid on teostatud nii Glubrava tablettidega kui ka pioglitasooni ja metformiini samaaegse kasutamisega (vt lõik 5.1). Ravi alguses võib esineda kõhuvalu, kõhulahtisus, isutus, iiveldus ja oksendamine, need reaktsioonid on väga tavalised, kuid tavaliselt kaovad enamikul juhtudel iseenesest. Laktatsidoos on tõsine reaktsioon, mis võib ilmneda väga harva ($< 1/10,000$) (vt lõik 4.4) ja teised reaktsioonid, nt luumurd, kehakaalu tõus ja tursed võivad ilmneda sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool on loetletud MedDRA eelistamineid kasutades organsüsteemide klasside kaupa ja liigitatud absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mis on registreeritud topeltipimedates uuringutes ja turuletulekujärgselt. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Iga organsüsteemi all on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Pioglitasoon	Metformiin	Glubrava
Infektsioonid ja infestatsioonid			
ülemiste hingamisteede infektsioon	sage		sage
sinusiit	aeg-ajalt		aeg-ajalt
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
põievähk	aeg-ajalt		aeg-ajalt
Vere ja lümfi-süsteemi häired			
aneemia			sage
Immuunsüsteemi häired			
ülitundlikkus ja allergilised reaktsioonid	teadmata		teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired			
B12-vitamiini imendumise häired ²		väga harv	väga harv
laktatsidoos		väga harv	väga harv
Närvisüsteemi häired			
hüpesteesia	sage		sage
unetus	aeg-ajalt		aeg-ajalt
peavalu			sage
maitsetundlikkuse häired		sage	sage
Silma kahjustused			
nägemishäired ³	sage		sage
makulaarne ödeem	teadmata		teadmata
Seedetrakti häired⁴			
kõhuvalu		väga sage	väga sage
kõhulahtisus		väga sage	väga sage
kõhupuhitus			aeg-ajalt
isutus		väga sage	väga sage
iiveldus		väga sage	väga sage
oksendamine		väga sage	väga sage
Maksa ja sapiteede häired			
hepatiit ⁵		teadmata	teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
erüteem		väga harv	väga harv
sügelus		väga harv	väga harv
nõgestõbi		väga harv	väga harv

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Pioglitason	Metformiin	Glubrava
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
luumurd ⁶	sage		sage
artralgia			sage
Neerude ja kuseteede häired			
hematuuria			sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
erektsioonihäired			sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
tursed ⁷			sage
Uuringud			
kaalutõus ⁸	sage		sage
alaniini aminotransferaasi tõus ⁹	teadmata		teadmata
maksafunktsiooni häired ⁵		teadmata	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

² Metformiini pikaajalisel kasutamisel on leitud seos vitamiin B12 imendumise vähenemisel ja selle sisalduse langusel seerumis. Sellise etioloogia kaalutlemine on soovitatav, kui patsiendil esineb megaloplastiline aneemia.

³ Nägemishäired esinevad peamiselt ravi varajases staadiumis ning need on seotud vere glükoosisisalduse muutustega, mis tingivad ajutisi läätse elastsuse ja refraktsiooniindeksi muutusi.

⁴ Seedetrakti häired esinevad kõige sagedamini ravi alguses ja taanduvad enamikel juhtudel spontaanselt.

⁵ Üksikud andmed: maksa funktsioonihäired või hepatiit, mis mööduvad metformiini ravi katkestamisel.

⁶ Kõrvaltoimena esinenud luumurrude juhtumite põhjal viidi läbi koondanalüüsrandomiseeritud, võrdlusravimiga kontrollitud, topeltpimedad kuni 3,5 aastat kestnud kliinilistel uuringutel, mis hõlmasid 8100 patsiendil pioglitasoniga ravitud rühmas ja 7400 patsiendil võrdlusravimiga ravitud rühmas. Suurem murdude esinemissagedus oli pioglitasoni saanud naistel (2,6%), võrreldes võrdlusravimiga (1,7%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) ei vaadeldud murdude esinemissagedust, võrreldes võrdlusravimiga (1,5%). 3,5 aastat kestnud uuringus PROactive esines pioglitasoniga ravitud naispatsientidel murde sagedusega 44/870 (5,1%; 1 murd 100 patsiendiaasta kohta), võrreldes võrdlusravimiga ravitud naispatsientidel esinenud sagedusega 23/905 (2,5%; 0,5 murdu 100 patsiendiaasta kohta). Seega selles uuringus täheldatud liigne murdude risk pioglitasoniga ravitud naistel oli 0,5 murdu 100 patsiendi kasutusaasta kohta. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) ei täheldatud murdude esinemissageduse suurenemist võrreldes võrdlusravimiga (2,1%). Turuletulekujärgselt on luumurdudest teatatud nii nais- kui ka meessoost patsientidel (vt lõik 4.4).

⁷ Kontrolliga kliinilistes uuringutes täheldati turseid 6,3% patsientidest, keda raviti metformiini ja pioglitasoniga ühe aasta jooksul, kuid tursete esinemissagedus, võrreldes kontrollgrupiga (sulfonüüluurea, metformiin), oli 2,2% patsientidest. Tavaliselt täheldati kergeid või mõõdukaid turseid, mis ei vajanud ravi lõpetamist.

⁸ Aktiivsetes võrdlevates kontrolluuringutes, kus pioglitasoni anti monoteraapiana, tõusis kehakaal keskmiselt 2...3 kg ühe aasta jooksul. Kombineeritud uuringutes, kus pioglitasonile lisati metformiini, oli keskmiseks kaalutõusuks 1,5 kg ühe aasta jooksul.

⁹ Pioglitasoniga läbiviidud kliinilistes uuringutes esines ALAT aktiivsuse suurenemist enam kui kolm korda üle normi ülemise piiri sama palju kui platseebo korral, kuid vähem kui metformiini või sulfonüüluurea kontrollgrupis. Maksaensüümide keskmised väärtused pioglitasonravi korral vähenesid.

Kontrolliga kliinilistes uuringutes täheldatud südamepuudulikkuse esinemissagedus oli samasugune nagu platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea grupis, kuid tõusis kombinatsioonis insuliiniga. Kaugtulemusi hindavas uuringus eelneva makrovaskulaarse haigusega patsientidel oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus 1,6% kõrgem pioglitasoniga, võrreldes platseeboga, kui see lisati insuliini sisaldavale ravile. Siiski ei viinud see suuremuse tõusule selles uuringus. Nendel patsientidel, kes selles uuringus said pioglitasoni ja insuliini, täheldati ≥ 65 vanuste patsientide seas südamepuudulikkusega patsientide kõrgemat protsenti, võrreldes alla 65-aastastega (9,7% võrreldes 4%-ga). Patsientidel, kes said insuliini ilma pioglitasonita, oli ≥ 65 aastastel patsientidel südamepuudulikkuse esinemissagedus 8,2% võrreldes 4%-ga alla 65-aastastel patsientidel. Pioglitasoni turuletulekujärgselt on täheldatud südamepuudulikkust ning sagedamini kui pioglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga või patsientidel, kellel oli anamneesis südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisas](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Metformiini suur üleannustamine (või laktatsidoosi kaasuvate riskide esinemine) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis vajab erakorralist ravi haiglas.

Hemodialüüs on efektiivseim meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD05

Glubrava sisaldab kahte diabeedi raviks kasutatavat toimeainet, millel on teineteist täiendavad toimemehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli 2. tüüpi mellitidiabeediga patsientidel. Nendeks on tiasolidiindioonide rühma kuuluv pioglitason ja biguaniidide rühma kuuluv metformiinvesinikkloriid. Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust ja biguaniidid vähendavad endogeenset glükoosi produktsiooni maksas.

Pioglitasoni ja metformiini samaaegne kasutamine

Püsiva annusekombinatsiooniga tableti pioglitason 15 mg/metformiin 850 mg kaks korda ööpäevas (N = 201), pioglitasoni 15 mg kaks korda ööpäevas (N = 189) ja metformiini 850 mg kaks korda ööpäevas (N = 210) kasutamist hinnati randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmaga uuringus 2. tüüpi mellitidiabeediga patsientidel, kellel oli ravi algul keskmine HbA_{1c} väärtus 9,5%. Varasemate diabeediravimite kasutamine katkestati 12 nädalaks enne ravi alguse mõõtmisi. Pärast 24-nädalast ravi

oli ravi algusega võrreldes toimunud esmase tulemusnäitaja HbA_{1c} keskmine muutus kombinatsioonravi rühmas -1,83% võrreldes -0,96%-ga pioglitasoni rühmas ($p < 0,0001$) ja -0,99%-ga metformiini rühmas ($p < 0,0001$).

Selles uuringus täheldatud ohutusprofiil kajastas üksikravimitega esinenud teadaolevaid kõrvaltoimeid ega tekitanud uusi ohutusprobleeme.

Pioglitason

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

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

Platseebokontrolliga uuringus, randomiseeriti ebaadekvaatse glükeemilise kontrolliga patsiendid hoolimata kolmekuulisest optimeeritud insuliinravist pioglitasoni või platseebo gruppi 12 kuuks. Pioglitasoni saanud patsientidel oli keskmine HbA_{1c} vähenemine 0,45%, võrreldes nendega, kes jätkasid ainult insuliiniga ning insuliini annuse vähenemine pioglitasoniga ravitud grupis.

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

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

Pioglitasoni toimet (45 mg monoterapiat võrdlus platseeboga) uuriti 18-nädalases väikses uuringus 2. tüüpi mellitidiabeediga haigetel. Pioglitasoni seostati kehakaalu olulise 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 vereplasma üldine triglütseriidide ja vabade rasvhapete sisaldus ning suurenes HDL-kolesterooli sisaldus vereplasmas, võrreldes platseeboga, ning esines LDL-kolesterooli sisalduse vähenemine, kuid kliiniliselt ebaoluline suurenemine. Kuni kaheaastase kestusega kliinilistes uuringutes vähendas pioglitason üldist triglütseriidide ja vabade rasvhapete sisaldust vereplasmas ning suurendas HDL-kolesterooli sisaldust olulisemal määral kui platseebo, metformiin või gliklasiid. Pioglitason ei põhjustanud LDL-kolesterooli sisalduse statistiliselt olulist tõusu, võrreldes platseeboga, kuid metformiini ja gliklasiidiga täheldati selle langust. 20-nädalase kestusega uuringus täheldati, et pioglitason vähendab triglütseriidide sisaldust tühja kõhu seisundis ning ka söömisjärgset hüpertriglütserideemiat, kuna toimib nii imendunud kui maksas sünteesitud triglütseriididele. Need toimed ei olenud pioglitasoni toimest vere glükoosisisaldusele ning erinesid statistiliselt olulisel määral glibenklamiidi toimetest.

Kardiovaskulaarseid kaugtulemusi hindavas PROactive uuringus randomiseeriti 5238 2. tüüpi mellitidiabeedi ja eelneva makrovaskulaarse haigusega patsienti lisaks diabeedivastasele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aastaks pioglitasoni või platseebo rühma. Uuringus osalenute

keskmine vanus oli 62 aastat ja melliitdiabeedi keskmine kestus oli 9,5 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest sai insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Uuringusse sobimiseks pidi patsiendi anamneesis olema üks või enam järgmistest seisunditest: müokardi infarkt, insult, perkutaanne koronaarinterventsioon või AKŠ, äge koronaarsündroom, koronaartõbi või perifeersetes arterites obstruktiivne haigus. Ligikaudu pooltel patsientidest oli eelnevalt olnud müokardi infarkt ja umbes 20%-l oli olnud insult. Ligikaudu pooltel uuringupopulatsioonist oli anamneesis vähemalt kaks kardiovaskulaarset kriteeriumit. Peaaegu kõik osalenutest (95%) said kardiovaskulaarseid ravimpreparaate (beetablokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiini II inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, nitraadid, diureetikumid, atsetüülsalitsüülhape, statiinid, fibraadid).

Kuigi uuring ei näidanud erinevust esmase kombineeritud tulemusnäitaja (üldsuresuse, mittefataalse müokardiinfarkti, insuldi, ägeda koronaarsündroomi, jala amputatsiooni, koronaar-revaskularisatsiooni, jala revaskularisatsiooni esinemissageduse muutuse) suhtes, näitavad tulemused, et pioglitasooni kasutamisel ei esine pikaajalisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Tursed, kehakaalu tõus ja südamepuudulikkus siiski sagesid. Südamepuudulikkusest tingitud suuresuse suurenemist ei täheldatud.

Metformiin

Metformiin on vere glükoosisisaldust vähendava toimega biguaniid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüpoglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

Sõltumatult vere glükoosisisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrolliga kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDLc ja triglütseriidide sisaldust.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus (UKPDS) leidis tõestust efektiivse vere glükoosisisalduse kontrolli pikaajaline kasu 2. tüüpi melliitdiabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiinigrupis (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,0034$);
- diabeediga seotud suuresuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,017$);
- üldise suuresuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Glubravaga läbi viidud uuringute tulemused 2. tüüpi mellitidiabeediga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Glubrava

Bioekvivalentsuse uuringud tervetel vabatahtlikel on näidanud, et Glubrava on bioekvivalentne eraldi sisse võetavate pioglitasoni ja metformiini tablettide manustamisega.

Glubrava manustamisel tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud toit pioglitatsiooni AUC-d ja C_{max} -i. Siiski, metformiini manustamisel täis kõhuga olid keskmised AUC ja C_{max} madalamad (vastavalt 13% ja 28%). Täiskõhuga manustamisel hilines T_{max} ligikaudu 1,9 t pioglitasoni puhul ja 0,8 t metformiini puhul.

Järgnev informatsioon puudutab Glubrava üksikkomponentide farmakokineetilisi omadusi.

Pioglitason

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 P450 2C8 abil, kuigi vähemal määral osalevad teised alatüübid. Kuuest teadaolevast metaboliidist kolm on aktiivsed (M-II, M-III, M-IV). Kui arvesse võtta aktiivsus, kontsentratsioonid ja valgusiduvus, siis pioglitason ja metaboliit M-III on võrdselt efektiivsed. M-IV on samadest parameetritest lähtudes kolm korda efektiivsem kui pioglitason, kuid M-II suhteline efektiivsus on minimaalne.

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

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

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud pioglitasoni manustamist inimesele avastati radioaktiivsus põhiliselt väljaheites (55%) ja vähemal määral uriinis (45%). Loomadel leidub ainult väike kogus muutumatul kujul pioglitasoni uriinis või väljaheites. Muutumatul kujul pioglitasoni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg vereplasmas on inimesel 5...6 tundi ning tema aktiivsetel metaboliitidel 16...23 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Üksikannusega katsed tõestavad farmakokineetilise lineaarsuse olemasolu terapeutilise annuse piires.

Eakad

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

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel esineb madalam pioglitasooni ja tema metaboliitide kontsentratsioon vereplasmas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid algsubstantsi kliirens pärast suukaudset manustamist on ühesugune. Seega vaba (sidumata) pioglitasooni kontsentratsioon on muutumatu.

Maksakahjustusega patsiendid

Pioglitasooni kogukontsentratsioon vereplasmas ei ole muutunud, kuid jaotusruumala on suurenenud. Seetõttu on kliirens vähenenud, millega kaasneb sidumata pioglitasooni fraktsiooni tõus.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus u. 50...60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20...30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon vereplasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrolliga kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja pikendamist 35 minuti võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega vähesel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui vereplasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmise jaotusruumala on 63...276 l.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudsel annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniinikliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist vereplasmas.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast metformiini suukaudset manustamist on imendumine küllastamatu ja mittetäielik. On järeldatud, et metformiini imendumise farmakokineetika ei ole lineaarne.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Glubravas sisalduvate toimeainete kombinatsioonidega ei ole loomkatseid teostatud. Järgnevad andmed pärinevad uuringutest, mis teostati pioglitasooni või metformiiniga eraldi.

Pioglitasoon

Toksikoloogia 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 loomaringutes ilmnas 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.

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud metformiini kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon (K30)
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool 8000
Talk
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblistrid.

14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 180 tabletiga pakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/421/001
EU/1/07/421/002
EU/1/07/421/003
EU/1/07/421/004
EU/1/07/421/005
EU/1/07/421/006
EU/1/07/421/007
EU/1/07/421/008
EU/1/07/421/009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. detsember 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. November 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD
- 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 VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Delpharm Novara S.r.l
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italia

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Count Wicklow
Iirimaa

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas
Madrid
Hispaania

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

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 veebiportaalis.

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.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glubrava 15 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

pioglitason/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 tabletti

28 tabletti

30 tabletti

50 tabletti

56 tabletti

60 tabletti

90 tabletti

98 tabletti

180 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/421/001 14 tabletti
EU/1/07/421/002 28 tabletti
EU/1/07/421/003 30 tabletti
EU/1/07/421/004 50 tabletti
EU/1/07/421/005 56 tabletti
EU/1/07/421/006 60 tabletti
EU/1/07/421/007 90 tabletti
EU/1/07/421/008 98 tabletti
EU/1/07/421/009 180 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHE

16. TEAVE BRAILLE KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Glubrava 15 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glubrava 15 mg/850 mg tabletid

pioglitason/metformiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

KALENDERPAKENDITELE:

E 1	E 2
T 1	T 2
K 1	K 2
N 1	N 2
R 1	R 2
L 1	L 2
P 1	P 2

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Glubrava 15 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid pioglitason/metformiinvesinikkloriid

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

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

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Glubrava ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Glubrava võtmist
3. Kuidas Glubravat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Glubravat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Glubrava ja milleks seda kasutatakse

Glubrava sisaldab pioglitasoni ja metformiini, need on suhkurtõve vastased ravimid, mida kasutatakse vere glükoosisisalduse kontrollimiseks.

Ravimit kasutatakse täiskasvanutel 2. tüüpi (insuliinsõltumatu) suhkurtõve raviks, kui ravi ainult metformiiniga ei ole piisav. See 2. tüüpi suhkurtõve vorm avaldub tavaliselt täiskasvanueas, eriti kui patsient on ülekaaluline ning kui keha kas ei tooa piisavalt insuliini (hormoon, mis kontrollib vere glükoosisisaldust) või ei saa toodetavat insuliini tõhusalt kasutada.

Glubrava aitab reguleerida vere glükoosisisaldust 2. tüüpi suhkurtõve puhul, aidates organismil paremini ära kasutada toodetavat insuliini. Kui 3 kuni 6 kuu möödudes pärast Glubrava ravi alustamist kontroll teie vere glükoosisisalduse üle ei ole paranenud, tuleb ravimi kasutamine lõpetada.

2. Mida on vaja teada enne Glubrava võtmist

Glubravat ei tohi võtta

- kui te olete pioglitasoni, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb või on olnud südamepuudulikkus;
- kui te olete hiljuti põdenud südamelihase infarkti või teil esinevad raskekujulised vereringeprobleemid, kaasa arvatud šokk või hingamisraskused;
- kui teil esineb maksahaigus;
- kui te tarvitate liigselt alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt);
- kui teil on kontrollimata suhkurtõbi, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge vere glükoosisisaldus), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.
- kui teil on või on kunagi olnud põievähk;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui teie uriinis on verd, mida teie arst ei ole kontrollinud;
- kui te põete raskekujulist nakkushaigust või teil esineb vedelikuvaegus;

- kui teile plaanitakse teha teatud tüüpi röntgenuuring, millega kaasneb kontrastaine süstimine, rääkige oma arstiga, kuna te peate katkestama Glubrava kasutamise teatud perioodiks enne ja pärast uuringut;
- kui te imetate.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Glubrava kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga (vt ka lõik 4)

- kui teil on probleeme oma südamega. Mõnedel pikaajalise 2. tüüpi suhkurtõvega ja südamehaigusega või eelnevalt esinenud insuldiga patsientidel, keda raviti pioglitasooni ja insuliiniga koos, tekkis südamepuudulikkus. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid, nagu ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetus (turse);
- 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 esineb suhkurtõvega seotud eritüüpi silmahaigus, mida nimetatakse maakula turseks (silmapõhja paistetus), rääkige oma arstiga, kui te märkate mis tahes muutust oma nägemises;
- kui teil on munasarjatsüst (polütsüstiliste munasarjade sündroom). Kui te võtate Glubravat võib teil esineda ovulatsioon, mis suurendab rasestumise võimalust. Kui see kehtib teie kohta, kasutage sobivat rasestumisvastast vahendit, et vältida soovimatut rasestumist;
- kui teil esineb maksahäireid. Enne Glubrava tarvitamise alustamist võetakse teilt vereproov, et kontrollida teie maksafunktsiooni. Seda uuringut tuleb teatud ajavahemike järel korrata. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil tekivad sümptomid, mis viitavad probleemile maksaga (nagu seletamatu iiveldus, oksendamine, valud maos, kurnatus, isutus ja/või tume uriin), kuna sel juhul tuleb teie maksafunktsiooni kontrollida.

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

Teie arst võib teha vereanalüüsi, et määrata vereliblede hulka ja kontrollida maksa funktsiooni.

Laktatsidoosi risk

Glubrava võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mis tahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Glubrava võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada

dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu), nt tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Glubrava võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise

meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus.

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Ravi ajal Glubravaga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Glubrava võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Glubravaga.

Hüpoglükeemia

Kui te võtate Glubravat koos teiste suhkurtõve ravimitega, on tõenäolisem, et teie vere glükoosisisaldus võib langeda alla normaalse taseme (hüpoglükeemia). Kui teil tekivad hüpoglükeemia sümptomid, nt nõrkus, pearinglus, suurenenud higistamine, kiire südamerütm, nägemishäired või keskendumisraskused, peate te sööma suhkrut, et oma vere glükoosisisaldust tõsta. Kui te ei ole kindel, kuidas seda seisundit ära tunda, küsige täiendavat teavet oma arsti või apreekri käest. Teil on soovitatav kaasas kanda suhkrutükke, maiustusi, küpsiseid või magusat puuviljamahla. Teil tuleb pidevalt lasta kontrollida oma glükoosisisaldust veres või uriinis.

Luumurrud

Luumurdude arvu suurenemist täheldati pioglitasooni võtvatel patsientidel, eriti naistel. Teie arst arvestab sellega teie suhkurtõve ravi ajal.

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Glubrava

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Glubrava võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Glubravaga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini vere glükoosisisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Glubrava annust. See on oluline, kuna mõned ravimid võivad tugevdada või nõrgendada Glubrava toimet teie vere glükoosisisaldusele.

Järgmised ravimid võivad suurendada Glubrava vere glükoosisisaldust vähendavat toimet. See võib viia hüpoglükeemia (vere glükoosisisalduse madal tase) tekke riskini:

- gemfibrosiil (kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks);
- angiotensiini konverteeriya ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid (kõrgvererõhutõve raviks);
- tsimetidiin (mao ülihappesuse alandamiseks).

Järgmised ravimid võivad vähendada Glubrava vere glükoosisisaldust vähendavat toimet. See võib viia hüperglükeemia (vere glükoosisisalduse liiga kõrge tase) tekke riskini:

- rifampitsiin (tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks);
- glükokortikoidid (allergiate ja põletiku raviks);
- beeta-2-agonistid (astma raviks);
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid, kõrgvererõhu raviks).

Teised:

Valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib).

Glubrava koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Glubrava võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Laktatsidoosi risk“).

Rasedus ja imetamine

- Te peate ütlema oma arstile, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Te ei tohi seda ravimit raseduse ajal kasutada. Kui te soovite rasestuda, soovitab teie arst teil ravi lõpetada;

- Ärge kasutage seda ravimit, kui te imetate last või kavatsete imetama hakata (vt lõik „Ärge võtke Glubrvat“).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Glubrava sisaldab naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Glubrvat võtta

Võtke 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 tablett kaks korda ööpäevas. Vajadusel võib arst teil käskida võtta teistsugust annust. Kui teie neerufunktsioon on vähenenud, võib teie arst määrata teile väiksema annuse, mida võib osutada vajalikuks manustada pioglitasooni ja metformiini eraldi tablettidena. Tabletid tuleks sisse võtta klaasitäie veega. Te võite tablette võtta söögikorra ajal või vahetult pärast sööki, et vähendada seedetrakti häirete tekkimise võimalust.

Juhul, kui te järgite suhkruhaigetele mõeldud eridieeti, siis tuleb seda jätkata ka Glubrava võtmise ajal.

Regulaarselt tuleb kontrollida teie kehakaalu. Kehakaalu suurenemisest informeerige oma arsti.

Võttes Glubrava tablette, palub teie arst teil regulaarsete intervallide tagant anda vereanalüüsi. See on vajalik selleks, et kontrollida maksafunktsiooni. Arst kontrollib teie neerutalitlust vähemalt kord aastas (sagedamini juhul, kui olete eakas või teil esineb neerutalitluse häireid).

Kui te võtate Glubrvat rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate Glubrvat võtta

Tarvitage Glubrvat ettekirjutuse järgi iga päev. Kui üks annus jääb võtmata, jätke unustatud annus vahele ja jätkake tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Glubrava võtmise

Glubrvat tuleb võtta iga päev, et see korralikult toimiks. Kui te lõpetate Glubrava võtmise, võib teie vere glükoosisisaldus 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.

Patsiendid on kogenud järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid:

Glubrava võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10 000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Kui

see juhtub, peate te lõpetama **Glubrava võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

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

Lokaliseerunud turset (ödeem) on esinenud sagedasti (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st) patsientidel, kes kasutavad Glubravat koos insuliiniga. Kui teil esineb see kõrvaltoime, rääkige sellest oma arstile nii kiiresti kui võimalik.

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

Glubravat kasutavatel patsientidel on täheldatud ähmast nägemist paistetuse (või vedeliku) tõttu silma tagapõhjal (maakula turse) (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui teil esineb see sümptom esmakordselt, rääkige sellest oma arstile nii kiiresti kui võimalik. Samuti, kui teil on juba ähmane nägemine ja sümptom süveneb, rääkige sellest arstile nii kiiresti kui võimalik.

Glubravat kasutavatel patsientidel on teatatud allergilistest reaktsioonidest teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, sealhulgas nõgestõbi ja näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi, lõpetage selle ravimi võtmine ja rääkige sellest oma arstile otsekohe.

Patsientidel, kes on kasutanud Glubravat, on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- valud maos;
- halb enesetunne (iiveldus);
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- isutus.

Sage

- kehakaalu tõus;
- peavalu;
- hingamisteede põletikud;
- nägemishäire;
- liigesvalu;
- impotentsus;
- veri uriinis;
- vere punaliblede hulga vähenemine (kehvveresus);
- tuimus;
- maitsetundlikkuse häired.

Aeg-ajalt

- põletik põskkoobastes (sinusiit);
- gaasid;
- unehäired (insomnia).

Väga harv

- vitamiin B12 sisalduse langus veres;
- naha punetus;
- sügelev nahk;
- ägenenud ja sügelev lööve (nõgestõbi).

Teadmata

- maksapõletik (hepatiit);
- maks ei funktsioneerii nii hästi kui peaks (muutused maksaensüümides).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Glubrvat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat 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 Glubrava sisaldab

- Toimeained on pioglitason ja metformiinvesinikkloriid. Iga tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, povidoon (K30), naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, hüpromelloos, makrogool 8000, talk ja titaandioksiid (E171).

Kuidas Glubrava välja näeb ja pakendi sisu

Valged kuni kahvatuvalged piklikud kumerad õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid), mille ühel küljel on surutrükk „15 / 850“ ja teisel küljel „4833M“. Need on 14-, 28-, 30-, 50-, 56-, 60-, 90-, 98- või 180-tabletistes alumiinium/alumiinium blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Taani

Tootja:

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Iirimaa
Delpharm Novara S.r.l, Via Crosa, 86, I-28065 Cerano (NO), Itaalia
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španielsko

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

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda UAB
Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 0800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
info@takeda.ee

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43(0)800 20 80 50

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

France

Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o
Tel: +385 1 377 88 96

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

Ravimil on müügiluba lõppenud