

Léčivý přípravek již není registrován

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glubrava 15 mg/850 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tablety jsou bílé až téměř bílé, podlouhlé, potahované, s vyraženým „15 / 850“ na jedné straně a „4833M“ na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Glubrava je indikována jako léčivý přípravek druhé volby k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu, a to zejména pacientů s nadváhou, u kterých není možno dosáhnout dostatečné úpravy glykémie užíváním maximální tolerované dávky samotného perorálního metforminu.

Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3 -6 měsících (např. snížení HbA<sub>1c</sub>). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem by měla být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě by mělo být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách (viz bod 4.4).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Dospělí s normální funkcí ledvin ( $GFR \geq 90 \text{ ml/min}$ )

Doporučená dávka přípravku Glubrava je 30 mg pioglitazonu denně plus 1700 mg metformin hydrochloridu denně (této dávky je dosaženo při užívání jedné tablety Glubrava 15 mg/850 mg dvakrát denně).

Předtím, než je pacient převeden na léčbu přípravkem Glubrava, by měla být zvážena titrace dávky pioglitazonu, který se přidá k optimální dávce metforminu.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážen přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem Glubrava.

##### Zvláštní populace

###### Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami a starší pacienti mívají sníženou renální funkci, měla by být funkce ledvin u starších pacientů užívajících přípravek Glubrava pravidelně monitorována (viz body 4.3 a 4.4).

Lékaři by měli zahájit léčbu s co nejnižšími dávkami a zvyšovat tyto dávky postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulínem (viz bod 4.4 Retence tekutin a srdeční selhání).

#### *Porucha funkce ledvin*

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2–3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s GFR < 60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Glubrava je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

| GFR<br>ml/min | Metformin                                                                                                      | Pioglitazon                                           |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 60–89         | Maximální denní dávka je 3 000 mg.<br>V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky. | Žádná úprava dávky<br>Maximální denní dávka je 45 mg. |
| 45–59         | Maximální denní dávka je 2 000 mg.<br>Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.                       |                                                       |
| 30–44         | Maximální denní dávka je 1 000 mg.<br>Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.                       |                                                       |
| < 30          | Metformin je kontraindikován.                                                                                  |                                                       |

#### *Porucha funkce jater*

Pacienti s poruchou funkce jater by přípravek Glubrava neměli užívat (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Glubrava u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Tablety se mají polykat a zapít sklenicí vody. Užívání přípravku Glubrava s jídlem nebo těsně po jídle může snížit gastrointestinální příznaky spojené s léčbou metforminem.

### **4.3 Kontraindikace**

Podávání přípravku Glubrava je kontraindikováno u pacientů(ek):

- s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1
- se srdečním selháním nebo se srdečním selháním v anamnéze (NYHA stupeň I až IV)
- s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře
- s nevyšetřenou makroskopickou hematurií
- s akutním nebo chronickým onemocněním, které může mít za následek tkáňovou hypoxii, jako např. srdeční nebo respirační selhání, infarkt myokardu v nedávné době, šok

- s poruchou funkce jater
- s akutní otravou alkoholem, alkoholismem
- jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- v diabetickém prekómatu
- závažné renální selhání ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ )
- v akutním stavu, který by mohl vést ke snížení funkce ledvin, jako např.:
  - dehydratace
  - těžká infekce
  - šok
- při intravaskulárním podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4)
- při kojení (viz bod 4.6)

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neexistují klinické zkušenosti s podáváním pioglitazonu v trojkombinaci s jinými perorálními antidiabetickými léčivými přípravky.

##### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka, teplo nebo snížený příjem tekutin) má být Glubrava dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání Glubrava a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ( $< 7,35$ ), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

##### Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s  $GFR < 30 \text{ ml/min}$  a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

U starších pacientů bývá snížená funkce ledvin častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy může dojít ke vzniku poruchy funkce ledvin, například při zahájení terapie antihypertenzivy nebo diuretiky a při zahájení léčby NSAID.

##### Retence tekutin a srdeční selhání

Pioglitazon může vyvolat retenci tekutin, která může vést k exacerbací 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 nebo u starších pacientů) by lékaři měli zahájit léčbu nejnižší dostupnou dávkou pioglitazonu a dávku postupně zvyšovat. Pacienti, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu, by měli být sledováni, zda se u nich

neobjeví symptomy nebo známky srdečního selhávání, přírůstek tělesné hmotnosti nebo edém. Z postmarketingového období byly hlášeny případy srdečního selhání u pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů se selháním srdce v anamnéze. Vzhledem k tomu, že oba léky, inzulín a pioglitazon, mohou způsobovat retenci tekutin, může souběžné užívání inzulínu a přípravku Glubrava 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 přípravkem Glubrava přerušit.

U pacientů mladších 75 let s diabetes mellitus 2. typu a preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním byla provedena studie zaměřená na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby pioglitazonem. Ke stávající antidiabetické a kardiovaskulární terapii byl až po dobu 3,5 roku přidán pioglitazon nebo placebo. Tato studie ukázala zvýšený počet hlášení srdečního selhání, nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii.

### Starší pacienti

Pouze s opatrností by mělo být zváženo současné podání pioglitazonu s inzulínem u starších pacientů, protože tato kombinace zvyšuje riziko závažného srdečního selhání.

Před zahájením léčby a v jejím průběhu by u starších pacientů měl být vzhledem k rizikům souvisejícím s věkem (zvláště rakovina močového měchýře, zlomeniny a srdeční selhání) pečlivě zvážen přínos a rizika léčby.

### Rakovina močového měchýře

Případy karcinomu močového měchýře byly zjištěny v metaanalýze kontrolovaných klinických studií častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15 %) než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07 %), HR = 2,64 (95 % CI 1,11-6,31, p = 0,029).

Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijnímu přípravku kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06 %) ve skupině pioglitazonu a 2 případy (0,02 %) v kontrolní skupině. Epidemiologické studie také naznačily malé 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 vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti). Před zahájením léčby pioglitazonem by měla být vyšetřena případná makroskopická hematurie.

Pacienti by měli být poučeni, že by měli okamžitě hlásit svému lékaři makroskopickou hematurii nebo jiné symptomy jako dysurii nebo náhlé nucení na močení, které se objeví během léčby.

### Slédování jaterních funkcí

Při postmarketingovém sledování bylo u pioglitazonu vzácně hlášeno zvýšení hladin jaterních enzymů a hepatocelulární dysfunkce (viz bod 4.8). Velmi vzácně byly pozorovány i fatální případy, vztah k pioglitazonu však nebyl potvrzen.

Proto se u pacientů léčených přípravkem Glubrava doporučuje pravidelná kontrola jaterních enzymů. Kontrola jaterních enzymů by měla být provedena u všech pacientů před zahájením léčby přípravkem Glubrava. Léčba přípravkem Glubrava nemá být u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních enzymů (ALT > 2,5 násobek horní hranice normy) nebo s jinými příznaky onemocnění jater zahájena.

Po zahájení léčby přípravkem Glubrava je doporučena kontrola hladiny jaterních enzymů v pravidelných intervalech dle posouzení klinického stavu. Dojde-li během léčby přípravkem Glubrava ke zvýšení hodnot ALT na trojnásobek horní hranice normálního rozmezí, je třeba jaterní

testy co nejdříve zopakovat. Pokud je i nadále hodnota ALT trojnásobně vyšší oproti normě, musí být léčba přípravkem Glubrava přerušena. Pokud se u kteréhokoli pacienta objeví příznaky onemocnění jater, jako jsou např. nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč, musí být jaterní enzymy rovněž vyšetřeny. Rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě přípravkem Glubrava, 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 s pioglitazonem bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti související s dávkou, 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.

#### Hematologie

V průběhu léčby pioglitazonem došlo k mírnému snížení střední hodnoty hemoglobinu (relativní snížení o 4 %) a hematokritu (relativní snížení o 4,1 %) což odpovídá hemodiluci. Podobné změny byly pozorovány u pacientů, kterým byl v komparativních kontrolovaných klinických studiích s pioglitazonem podáván metformin (relativní snížení hemoglobinu o 3-4 % a hematokritu o 3,6-4,1 %).

#### Hypoglykemie

U pacientů užívajících pioglitazon v dvojkombinaci s perorální sulfonylureou může být přítomno vyšší riziko hypoglykemie související s dávkou léků a může být nezbytná redukce dávky sulfonylurey.

#### Poruchy zraku

Při podávání thiazolidindionů, včetně pioglitazonu, byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nově vzniklého diabetického makulárního edému nebo zhoršení již existujícího makulárního edému se sníženou zrakovou ostrostí. U řady pacientů se zároveň vyskytl periferní edém. Není jasné, zda existuje přímá spojitost mezi pioglitazonem a makulárním edémem, ale lékaři předepisující tento přípravek by si měli být vědomi možnosti výskytu makulárního edému u pacientů, kteří si stěžují na sníženou zrakovou ostrost; v případě potřeby nutno konzultovat s oftalmologem.

#### Operace

Vzhledem k tomu, že přípravek Glubrava obsahuje metformin-hydrochlorid, je nutno jeho podávání přerušit v době operace s celkovou, spinální nebo epidurální anestezií. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

#### Podávání jódovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Glubrava má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

#### Syndrom polycystických ovárií

V důsledku potenciace 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 má být přerušena (viz bod 4.6).

## Ostatní

Zvýšený výskyt zlomenin u žen byl pozorován v souhrnné analýze hlášení zlomenin jako nežádoucích účinků z randomizovaných, kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studií. (viz bod 4.8). Vypočítaná incidence zlomenin byla 1,9 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených pioglitazonem oproti 1,1 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených komparátorem. Pozorované navýšení rizika zlomenin u žen léčených pioglitazonem v tomto souboru je tedy 0,8 fraktur na 100 pacientoroků.

Některé epidemiologické studie naznačily podobně zvýšené riziko fraktur u mužů i žen. Riziko zlomenin má být vzato v úvahu při dlouhodobé léčbě pacientů pioglitazonem (viz bod 4.8).

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Nebyly provedeny žádné formální interakční studie s přípravkem Glubrava. Následující sdělení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky (pioglitazon a metformin).

### Pioglitazon

Bylo hlášeno, že současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) vedlo k trojnásobnému zvýšení AUC pioglitazonu. Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí dávku pioglitazonu, pokud je podáván současně s gemfibrozilem, snížit. Glykémii je třeba pečlivě kontrolovat (viz bod 4.4). Současné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek snížení AUC pioglitazonu o 54 %. Pokud je podáván pioglitazon společně s rifampicinem, může být zapotřebí dávku pioglitazonu zvýšit. Glykémii je třeba pečlivě kontrolovat (viz bod 4.4).

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vlastní hyperglykemizující účinek. Pacient by měl být o této skutečnosti informován a měly by být prováděny časté kontroly glykémie, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

Inhibitory enzymů angiotenzin-konvertázy (ACE) mohou snižovat hladiny glukózy v krvi. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

Ve studiích interakcí se ukázalo, že pioglitazon neovlivňuje významně farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenpropionu a metforminu. 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 látkami, které jsou těmito enzymy metabolizovány, jako je např. perorální antikoncepce, cyklosporin, blokátory vápníkového kanálu a inhibitory HMGCoA reduktázy.

### Metformin

#### Souběžné použití se nedoporučuje

##### Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

#### *Jódové kontrastní látky*

Glubrava musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

#### *Kombinace vyžadující opatrnost při použití*

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

U kationaktivních léčivých přípravků, které se vylučují ledvinovou tubulární sekrecí (např. cimetidin), může dojít k interakci s metforminem z důvodu soutěžení o společné ledvinové tubulární transportní systémy. Studie provedená u sedmi zdravých dobrovolníků ukázala, že cimetidin podávaný v množství 400 mg dvakrát denně zvýšil systémovou expozici metforminu (AUC) o 50 % a  $C_{max}$  o 81 %. Proto je při současném podávání kationaktivních léčivých přípravků vylučovaných ledvinovou tubulární sekrecí třeba pečlivě sledovat glykémii, případně upravit dávkování v rámci doporučených dávek či změnit diabetickou léčbu.

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

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Užívání Glubravy se nedoporučuje ženám ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, měla by být léčba Glubravou přerušena.

### Těhotenství

#### *Pioglitazon*

Adekvátní údaje o podávání pioglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie pioglitazonu na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

#### *Metformin*

Údaje o podávání metforminu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky a studie reprodukční toxicity nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Přípravek Glubrava by neměl být podáván během těhotenství. Pokud pacientka otěhotní, má být léčba přípravkem Glubrava přerušena.

### Kojení

Není známo, zda se pioglitazon a metformin vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování pioglitazonu a metforminu do mléka kojících potkanů (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Podávání přípravku Glubrava je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Fertilita

Studie fertility s pioglitazonem na zvířatech neprokázaly žádný vliv na kopulaci, oplodnění nebo index fertility.

Pokud byl metformin podáván v dávkách dosahujících 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka, založené na srovnání s povrchem těla, fertilita samců ani samic potkanů nebyla ovlivněna.



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

Glubrava má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně by pacienti, kteří zaznamenají poruchy vidění, měli řídit a obsluhovat stroje s opatrností.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Klinická hodnocení byla prováděna s přípravkem Glubrava tablety a pioglitazonem podávaným souběžně s metforminem (viz bod 5.1). Na počátku léčby se mohou objevit bolest břicha, průjem, ztráta chuti k jídlu, nauzea a zvracení. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté, ale obvykle v mnoha případech spontánně zmizí. Laktátová acidóza je závažný nežádoucí účinek, který se může objevit velmi vzácně ( $< 1/10000$ ) (viz bod 4.4) a ostatní nežádoucí účinky jako například zlomeniny kostí, zvýšení tělesné hmotnosti a otok se mohou objevit často ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) (viz bod 4.4).

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následuje výčet nežádoucích účinků, které byly hlášeny z dvojitě zaslepených klinických studií a z postmarketingového sledování (MedDRA klasifikace, uvedeno podle orgánových systémů a absolutní frekvence). Frekvence nežádoucích účinků je definována takto: 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 třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu a poté podle klesající závažnosti.

| Nežádoucí účinky                                                               | Frekvence výskytu nežádoucích účinků |              |              |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                                                | Pioglitazon                          | Metformin    | Glubrava     |
| <b>Infekce a infestace</b>                                                     |                                      |              |              |
| infekce horních cest dýchacích                                                 | časté                                |              | časté        |
| sinusitida                                                                     | méně časté                           |              | méně časté   |
| <b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b> |                                      |              |              |
| rakovina močového měchýře                                                      | 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   |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                                            |                                      |              |              |
| snížená absorpce vitamínu B12 <sup>2</sup>                                     |                                      | velmi vzácné | velmi vzácné |
| laktátová acidóza                                                              |                                      | velmi vzácné | velmi vzácné |

| Nežádoucí účinky                                            | Frekvence výskytu nežádoucích účinků |              |              |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                             | Pioglitazon                          | Metformin    | Glubrava     |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                            |                                      |              |              |
| hypoestezie                                                 | časté                                |              | časté        |
| nespavost                                                   | méně časté                           |              | méně časté   |
| bolest hlavy                                                |                                      |              | časté        |
| poruchy chuti                                               |                                      | časté        | časté        |
| <b>Poruchy oka</b>                                          |                                      |              |              |
| poruchy zraku <sup>3</sup>                                  | časté                                |              | časté        |
| makulární edém                                              | není známo                           |              | není známo   |
| <b>Gastrointestinální poruchy<sup>4</sup></b>               |                                      |              |              |
| bolest břicha                                               |                                      | velmi časté  | velmi časté  |
| průjem                                                      |                                      | velmi časté  | velmi časté  |
| flatulence                                                  |                                      |              | méně časté   |
| ztráta chuti k jídlu                                        |                                      | velmi časté  | velmi časté  |
| nauzea                                                      |                                      | velmi časté  | velmi časté  |
| zvracení                                                    |                                      | velmi časté  | velmi časté  |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       |                                      |              |              |
| Hepatitida <sup>5</sup>                                     |                                      | není známo   | není známo   |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        |                                      |              |              |
| erytém                                                      |                                      | velmi vzácné | velmi vzácné |
| svědění                                                     |                                      | velmi vzácné | velmi vzácné |
| kopřivka                                                    |                                      | velmi vzácné | velmi vzácné |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> |                                      |              |              |
| zlomeniny kostí <sup>6</sup>                                | časté                                |              | časté        |
| bolesti kloubů                                              |                                      |              | časté        |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                       |                                      |              |              |
| hematurie                                                   |                                      |              | časté        |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                 |                                      |              |              |
| erекtilní dysfunkce                                         |                                      |              | časté        |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>            |                                      |              |              |
| edém <sup>7</sup>                                           |                                      |              | časté        |

| Nežádoucí účinky                                    | Frekvence výskytu nežádoucích účinků |            |            |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|------------|------------|
|                                                     | Pioglitazon                          | Metformin  | Glubrava   |
| <b>Vyšetření</b>                                    |                                      |            |            |
| zvýšení tělesné hmotnosti <sup>8</sup>              | časté                                |            | časté      |
| zvýšení hladiny alaninaminotransferázy <sup>9</sup> | není známo                           |            | není známo |
| abnormální jaterní testy <sup>5</sup>               |                                      | 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> Dlouhodobé užívání metforminu bývá spojováno se sníženou absorpcí vitamínu B12 společně se snížením jeho hladiny v séru. Trpí-li pacient megaloblastickou anémií, doporučuje se tuto etiologii zvážit.

<sup>3</sup> Poruchy zraku byly hlášeny především v počátku léčby a souvisely s přechodnými změnami turgoru a indexu lomu oční čočky při změnách hladin krevního cukru.

<sup>4</sup> Gastrointestinální poruchy se objevují nejčastěji na začátku terapie, přičemž ve většině případů samy odezní.

<sup>5</sup> Ojedinelé případy: Abnormální nálezy jaterních testů nebo hepatitida, která mizí po přerušení podávání metforminu.

<sup>6</sup> Byla provedena souhrnná analýza zlomenin hlášených jako nežádoucí příhoda v randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studiích kontrolovaných komparátorem, které zahrnovaly 8 100 pacientů léčených pioglitazonem a 7 400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 roku. 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 3,5 leté studii PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 (5,1 %, 1,0 fraktura na 100 pacientoroků) pacientek léčených pioglitazonem ve srovnání se zlomeninami u 23 z 905 (2,5 %, 0,5 fraktur na 100 pacientoroků) pacientek léčených komparátorem. Pozorovaný rozdíl rizika zlomenin vyplývající z této studie je proto u žen užívajících pioglitazon 0,5 fraktury na 100 pacientoroků. 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>7</sup> Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s použitím léčivých látek se u skupiny léčené metforminem a pioglitazonem vyskytl otok u 6,3 % pacientů, zatímco při doplnění léčby metforminem o sulfonylureu se otok vyskytl u 2,2 % pacientů. Otoky byly mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovaly ukončení léčby.

<sup>8</sup> Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s použitím léčivých látek bylo u pacientů s monoterapií pioglitazonem průměrné zvýšení tělesné hmotnosti 2-3 kg za rok. V kombinačních studiích pioglitazonu podávaného s metforminem činilo průměrné zvýšení 1,5 kg za rok.

<sup>9</sup> V klinických studiích s pioglitazonem byl výskyt více než trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejný jako u placeba, ale menší než ve srovnávacích skupinách s metforminem nebo sulfonylureou. Průměrné hladiny jaterních enzymů se při podávání pioglitazonu snížily.

V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt srdečního selhání stejný u pioglitazonu jako ve skupinách léčených metforminem, sulfonylureou či při podávání placebo, ale byl vyšší při kombinovaném podávání s inzulínem. Ve studii u pacientů s preexistujícím významným makroaskulárním onemocněním byl výskyt závažného srdečního selhání po přidání pioglitazonu ke stávající terapii zahrnující inzulín vyšší o 1,6 % oproti placebo, přidanému ke stávající terapii. 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. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno srdeční selhání při podávání pioglitazonu a častěji však v případech podávání v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů se srdečním selháním v anamnéze (viz bod 4.4).

#### 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.

Výrazné předávkování metforminem (nebo současné riziko vzniku laktátové acidózy) může vést k laktátové acidóze, což je stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a hospitalizaci pacienta.

Nejúčinnější metodou odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, kombinace perorálních léků snižujících hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD05.

Glubrava obsahuje dvě antihyperglykemické léčivé látky s doplňujícím se mechanismem účinku užívané ke zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: pioglitazon patřící do skupiny thiazolidindionů a metformin-hydrochlorid patřící do skupiny biguanidů. Thiazolidindiony působí zejména snížením inzulínové rezistence a biguanidy působí hlavně snížením tvorby endogenní glukózy v játrech.

#### Kombinace pioglitazonu a metforminu

V randomizované, dvojité zaslepené studii s paralelními skupinami byly hodnoceny kombinované tablety s fixní dávkou pioglitazonu 15 mg/metforminu 850 mg podávané dvakrát denně (N = 201), pioglitazon 15 mg podávaný dvakrát denně (N = 189) a metformin 850 mg podávaný dvakrát denně (N = 210) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se střední výchozí hodnotou HbA<sub>1c</sub> 9,5 %. Předchozí antidiabetické léčivé přípravky byly vysazeny na 12 týdnů před měřením výchozí hodnoty. Po 24 týdnech léčby byl primární cílový parametr - střední změna HbA<sub>1c</sub> ve srovnání s výchozí hodnotou -1,83 % v kombinované skupině s kombinovanými tabletami, versus -0,96 % ve skupině s pioglitazonem (p < 0,0001) a -0,99 % ve skupině s metforminem (p < 0,0001).

Bezpečnostní profil pozorovaný v této studii odrážel známé nežádoucí účinky pozorované u jednotlivých přípravků a nenaznačoval existenci nových bezpečnostních rizik.

## Pioglitazon

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 2. 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  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  po prvních šesti měsících léčby), bylo prodlouženo trvání klinické studie srovnávající monoterapii pioglitazonem vs. gliklazidem na dva roky. Ve srovnání s pioglitazonem Kaplan-Meierova analýza prokázala kratší dobu do selhání léčby u pacientů léčených gliklazidem. Po dvou letech byla kontrola glykémie (definovaná jako  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) udržena u 69 % pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s 50 % pacientů léčených gliklazidem. Ve dvouleté studii srovnávající kombinované podávání metforminu společně s pioglitazonem nebo gliklazidem byla kontrola glykémie, měřená jako průměrná změna  $HbA_{1c}$  od počáteční hodnoty, po prvním roce léčby podobná v obou skupinách. Ve druhém roce bylo zhoršení  $HbA_{1c}$  menší u pioglitazonu ve srovnání s gliklazidem.

V placebem kontrolované studii byli pacienti, u kterých přes tříměsíční optimalizační léčbu inzulínem nebylo dosaženo úpravy glykémie, randomizováni po dobu 12 měsíců do skupiny s podáváním pioglitazonu nebo placeba. U pacientů ve skupině s pioglitazonem došlo k redukci  $HbA_{1c}$  o 0,45 % ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulínem a ve skupině léčené pioglitazonem byla dávka inzulínu snížena.

Analýza HOMA (homeostasis model assessment) prokázala zlepšení funkce beta-buněk a 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 týdenní studii u diabetiků 2. typu. Podávání pioglitazonu vedlo k signifikantnímu zvýšení tělesné hmotnosti, přičemž množství viscerálního tuku bylo významně sníženo, zatímco objem extraabdominálního tuku vzrostl. Takovéto 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 nevyšil statisticky významně hladinu LDL cholesterolu, zatímco u metforminu a gliklazidu bylo pozorováno její snížení. Ve 20 týdenní studii pioglitazon redukoval jak hladinu triglyceridů nalačno, tak zlepšil postprandiální hypertriglyceridémii svým účinkem jak na absorbované triglyceridy, tak i na triglyceridy syntetizované v játrech. Tyto účinky byly nezávislé na účinku pioglitazonu na glykémii a byly statisticky významně odlišné od účinků glibenklamidu.

V klinické studii PROactive, placebem kontrolované studii zaměřené na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby, bylo 5238 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním randomizováno k přidání pioglitazonu nebo placeba ke stávající antidiabetické a kardiovaskulární terapii po dobu až 3,5 roku. Průměrný věk studijního souboru byl 62 let, průměrné trvání diabetu 9,5 let. Přibližně jedna třetina pacientů byla léčena inzulínem v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou. Kritériem pro zařazení pacientů do studie byl

alespoň jeden z následujících nálezů v anamnéze: 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 měla v anamnéze infarkt myokardu 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, antagonisty angiotensinu II, blokátory kalciových kanálů, nitráty, diuretika, kyselinu acetylsalicylovou, statiny, fibráty).

Ačkoli studie nebyla úspěšná s ohledem na primární cílový parametr, který zahrnoval mortalitu z jakéhokoli důvodu, nefatální infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu, akutní koronární syndrom, amputaci části dolní končetiny většího rozsahu, koronární revaskularizaci a revaskularizaci dolních končetin, výsledky naznačují, že není nutné se obávat, že by používání pioglitazonu způsobovalo dlouhodobé kardiovaskulární problémy. Nicméně došlo ke zvýšení incidence edémů, nárůstu tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Nebylo pozorováno zvýšení mortality z důvodu srdečního selhávání.

### Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižující plazmatické hladiny glukózy nalačno i po jídle. Nestimuluje sekreci inzulínu a nevyvolává tedy hypoglykémii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svalech působí mírné zvýšení citlivosti na inzulín a zlepšuje vychytávání a utilizaci periferní glukózy
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva

Metformin stimuluje tvorbu intracelulárního glykogenu působením na glykogensyntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifických typů membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykémii. V kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno, že metformin v terapeutických dávkách snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní úpravy glykémie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin (29,8 příhod/1000 pacientoroků) oproti skupině léčené pouze dietou (43,3 příhod/1000 pacientoroků),  $p = 0,0023$ , a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulínem v monoterapii (40,1 příhod/1000 pacientoroků),  $p = 0,0034$
- významné snížení absolutního rizika jakékoli mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1000 pacientoroků, pouze dieta 12,7 příhod/1000 pacientoroků,  $p = 0,017$
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: skupina užívající metformin 13,5 příhod/1000 pacientoroků oproti skupině léčené pouze dietou 20,6 příhod/1000 pacientoroků ( $p = 0,011$ ) a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulínem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientoroků ( $p = 0,021$ )
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientoroků, pouze dieta 18 příhod/1000 pacientoroků ( $p = 0,01$ ).

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Glubrava u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Glubrava

Bioekvivalenční studie se zdravými dobrovolníky ukázaly, že Glubrava je bioekvivalentní podávání pioglitazonu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Při podávání přípravku Glubrava zdravým dobrovolníkům nemělo jídlo žádný vliv na AUC a  $C_{max}$  pioglitazonu. Nicméně v případě metforminu byla po jídle střední hodnota AUC a  $C_{max}$  nižší (13 % a 28 %). Požití jídla zpozdilo  $T_{max}$  přibližně o 1,9 hod v případě pioglitazonu a o 0,8 hod v případě metforminu.

V následujícím textu jsou uvedeny farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v přípravku Glubrava.

### Pioglitazon

#### *Absorpce*

Pioglitazon se po perorálním podání rychle vstřebává, maximální plazmatické koncentrace nezměněného pioglitazonu je obvykle dosaženo 2 hodiny po podání. V rozmezí dávky 2-60 mg bylo zjištěno lineární zvyšování plazmatické koncentrace závislé na velikosti dávky. Rovnovážného stavu je dosaženo po 4-7 dnech podávání léčiva. 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 (> 99 %).

#### *Biotransformace*

Pioglitazon je významně metabolizován v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických methylenových skupin, k čemuž dochází převážně prostřednictvím cytochromu P450 2C8, i když se těchto procesů menší měrou účastní i jiné izoformy. Tři ze šesti identifikovaných metabolitů jsou účinné (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 nedochází k indukci 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, fenpropionu a metforminu. Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) nebo rifampicinem (induktor 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 bylo v moči a stolici zjištěno pouze malé

množství nezměněného pioglitazonu. U člověka je střední hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu 5-6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16-23 hodin.

#### *Linearita/nelinearita*

Studie s jednorázovou dávkou ukazují linearitu farmakokinetiky v rozsahu terapeutických dávek.

#### *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 perorálním 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.

### Metformin

#### *Absorpce*

Po podání perorální dávky metforminu je  $T_{max}$  dosaženo za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60 %. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20-30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. V obvyklých dávkách metforminu a při běžném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací v ustáleném stavu za 24-48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu ( $C_{max}$ ) 4 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po podání dávky 850 mg bylo pozorováno 40 % snížení maximální plazmatické koncentrace, 25 % snížení AUC a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

#### *Distribuce*

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální krevní hladina je nižší než maximální plazmatická hladina a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují pravděpodobně sekundární kompartment distribuce. Střední  $V_d$  se obvykle pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

#### *Biotransformace*

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

#### *Eliminace*

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, z čehož lze usoudit, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny. Při poškozené funkci ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Poločas eliminace je proto prodloužen, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.



### *Linearita/nelinearita*

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

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

S kombinovaným přípravkem Glubrava nebyly prováděny žádné studie na zvířatech. Následující údaje vycházejí ze studií prováděných se samotným pioglitazonem nebo samotným metforminem.

### Pioglitazon

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 zmnožení tukové tkáně a zvýšení infiltrace. Tyto nálezy byly pozorovány u všech druhů při plazmatických koncentracích čtyřnásobných a nižších, než jakých je dosahováno při dávkách používaných 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) epitelu močového měchýře.

Tvorba a výskyt močových kamenů s následným podrážděním a hyperplazií byla stanovena jako mechanický základ pro pozorovanou tumorogenní odpověď potkaních samců.

24měsíční studie těchto mechanických příčin u potkaních 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 tumorogenní odpovědi u potkaních samců, nelze vyloučit.

U myší obou pohlaví nebyl výskyt nádorů při podávání pioglitazonu zaznamenán. 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.

### Metformin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza  
Povidon (K 30)  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Magnesium-stearát

Potah tablety  
Hypromelóza  
Makrogol 8000  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatability**

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, 60, 90, 98 a 180 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČISLA**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 11. prosince 2007  
Datum posledního prodloužení registrace: 10. listopadu 2017

## 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>

Léčivý přípravek již není registrován

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUSTĚNÍ 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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **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 BURD) 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).

Léčivý přípravek již není registrován

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

**A. OZNAČENÍ NA OBALU**

Léčivý přípravek již není registrován

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glubrava 15 mg/850 mg potahované tablety

pioglitazonum/metformini hydrochloridum

#### 2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta.

14 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

60 tablet

90 tablet

98 tablet

180 tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA 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**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Glubrava 15 mg/850 mg

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

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM</b> |
|--------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Léčivý přípravek již není registrován

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Glubrava 15 mg/850 mg tablety

pioglitazonum/metformini hydrochloridum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ****ZKRATKY PRO DNY V TÝDNU PRO KALENDÁRNÍ BALENÍ:**

|       |       |
|-------|-------|
| Po 1  | Po 2  |
| Út 1  | Út 2  |
| Stř 1 | Stř 2 |
| Čt 1  | Čt 2  |
| Pá 1  | Pá 2  |
| So 1  | So 2  |
| Ne 1  | Ne 2  |

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Léčivý přípravek již není registrován

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Glubrava 15 mg/850 mg potahované tablety** pioglitazonum/metformini hydrochloridum

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

#### **1. Co je Glubrava a k čemu se používá**

Glubrava obsahuje pioglitazon a metformin, což jsou antidiabetické léky, používané ke kontrole hladiny cukru v krvi.

Používá se u dospělých k léčbě diabetu mellitu 2. typu (cukrovka nevyžadující aplikaci inzulínu), pokud léčba samotným metforminem není dostatečná. Tento 2. typ cukrovky se obvykle objevuje v dospělosti, zejména u pacientů s nadváhou a tam, kde buď není produkován dostatek inzulínu (hormon, který kontroluje hladinu krevního cukru), nebo kde nemůže být vlastní inzulín efektivně využit.

Trpíte-li cukrovkou 2. typu, přípravek Glubrava pomáhá upravit hladinu Vašeho krevního cukru tím, že pomůže Vašemu organismu lépe využívat vlastního inzulínu. Pokud se Vám po 3 až 6 měsících od začátku léčby přípravkem Glubrava hladina cukru nezlepší, léčba tímto přípravkem by měla být ukončena.

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

##### **Neužívejte přípravek Glubrava**

- jestliže jste alergický(á) na pioglitazon, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte srdeční selhání nebo jste ho měl(a) v minulosti.
- jestliže jste nedávno prodělal(a) infarkt myokardu, máte závažné oběhové problémy, včetně šoku, nebo dýchací potíže.
- Trpíte-li onemocněním jater.
- jestliže pijete velké množství alkoholu (buď denně, nebo čas od času).
- pokud máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykémií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz bod „Riziko laktátové acidózy“) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést

k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) rakovinu močového měchýře.
- jestliže máte krev v moči a Váš lékař tento stav ještě nevyšetřil.
- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.
- jestliže trpíte závažnou infekcí nebo jste dehydratován(a).
- Půjдете-li brzy na určitý typ rentgenového vyšetření, při kterém Vám bude do krevního oběhu vpravena kontrastní látka, promluvte si se svým lékařem, protože na určitou dobu před vyšetřením a po něm budete muset užívatí přípravku Glubrava přerušit.
- jestliže kojíte.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Glubrava se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem (viz také bod 4):

- jestliže máte problémy se srdcem. U některých pacientů s dlouhotrvajícím diabetes mellitus 2. typu a srdečním onemocněním nebo předchozí cévní mozkovou příhodou, kteří byli léčeni pioglitazonem a inzulínem zároveň, došlo k rozvoji srdečního selhání. Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud zaznamenáte příznaky srdečního selhání, jako je neobvyklá dusnost nebo rychlý nárůst tělesné hmotnosti nebo ohraničený otok (edém).
- jestliže Váš organismus zadržuje vodu (retence tekutin) nebo máte problémy se selháváním srdce, zvláště pokud je Vám více než 75 let. Jestliže užíváte protizánětlivé léky, které mohou rovněž způsobit zadržování vody v těle a otoky, informujte o tom svého lékaře.
- jestliže trpíte zvláštním typem diabetické oční choroby, která se nazývá makulární edém (otok zadní části oka), a zaznamenáte jakékoli změny vidění, poraďte se se svým lékařem.
- jestliže máte cysty na vaječnících (syndrom polycystických ovárií). Zde může být vyšší riziko otěhotnění, protože při užívání přípravku Glubrava můžete mít znovu ovulaci. Pokud se to týká Vás, používejte vhodnou antikoncepci, abyste se vyhnula neplánovanému těhotenství.
- jestliže máte problémy s játry. Před začátkem užívání přípravku Glubrava Vám bude odebrána krev, aby byla zkontrolována funkce jater. Tyto kontroly se mohou pravidelně opakovat. Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud zaznamenáte příznaky, které naznačují problémy s játry (například pocit na zvracení bez vysvětlení, zvracení, bolest břicha, únava, ztráta chuti k jídlu a/nebo tmavá moč), protože by měly být zkontrolovány Vaše jaterní funkce.

Může u Vás také dojít ke snížení hodnot krevního obrazu (anémie).

Lékař Vám může krevními testy sledovat množství krvinek a funkci jater.

### **Riziko laktátové acidózy**

Přípravek Glubrava může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Glubrava na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací** (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmů, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Glubrava a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy**, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Během léčby přípravkem Glubrava bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Glubrava v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Glubrava ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

### **Hypoglykémie**

Pokud užíváte přípravek Glubrava společně s dalšími antidiabetickými léky, je pravděpodobnější, že by hladina Vašeho krevního cukru mohla klesat pod normální hodnoty (hypoglykémie). Jestliže se u Vás vyskytnou příznaky hypoglykémie, jako například slabost, závratě, zvýšené pocení, rychlý srdeční tep, poruchy vidění nebo poruchy koncentrace, měli byste snížit trochu cukru, aby se Vám hladina cukru v krvi opět zvýšila. Pokud si nejste jistý(á), jak tento stav rozpoznat, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o další informace. Doporučuje se nosit s sebou kostku cukru, sladkost, sušenku nebo slazený ovocný džus.

Hladinu cukru ve Vaší krvi nebo moči je třeba pravidelně kontrolovat.

### **Zlomeniny kostí**

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

### **Děti a dospívající**

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let se nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a Glubrava**

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Glubrava ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Glubrava ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávku přípravku Glubrava. Důvodem je to, že některé léky mohou zeslabovat nebo zesilovat účinek přípravku Glubrava na hladinu cukru ve Vaší krvi.

Následující léky mohou zvýšit účinek přípravku Glubrava na snížení hladiny cukru v krvi. To může vést k riziku vzniku hypoglykémie (nízké hladiny cukru v krvi):

- gemfibrozil (na snížení vysoké hladiny cholesterolu)
- inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE) a blokátory receptoru pro angiotenzin II, (k léčbě vysokého krevního tlaku)
- cimetidin (na snížení žaludeční kyselosti)

Následující léky mohou snížit účinek přípravku Glubrava na snížení hladiny cukru v krvi. To může vést k riziku vzniku hyperglykémie (vysoké hladiny cukru v krvi):

- rifampicin (k léčbě tuberkulózy a dalších infekcí)
- glukokortikoidy (k léčbě alergií a zánětu)
- beta-2 agonisté (k léčbě astmatu)
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika k léčbě vysokého krevního tlaku)
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib)

### **Glubrava s alkoholem**

Během užívání přípravku Glubrava se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Riziko laktátové acidózy“).

### **Těhotenství a kojení**

- musíte sdělit svému lékaři, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Pokud jste těhotná, neměla byste tento přípravek užívat. Pokud si přejete otěhotnět, lékař Vám doporučí přerušit léčbu tímto přípravkem.
- neužívejte tento přípravek, pokud kojíte nebo plánujete kojit své dítě (viz bod „Neužívejte přípravek Glubrava“).

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

Tento přípravek neovlivní Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, buďte však opatrný(á), pokud se u Vás objeví poruchy zraku.

### **Glubrava obsahuje sodíku**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se Glubrava užívá**

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

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta dvakrát denně. V případě potřeby Vám lékař může naordinovat jiné dávkování. Pokud máte sníženou funkci ledvin, může Vám lékař předepsat nižší dávku přípravku, kterou může být nutné podávat ve formě jednosložkových tablet pioglitazonu a metforminu.

Tabletu byste měl(a) spolknout a zapít sklenicí vody. Měl(a) byste užívat tablety s jídlem nebo těsně po jídle, abyste snížil(a) příznaky žaludeční nevolnosti.

Pokud dodržujete speciální dietu pro diabetiky, pokračujte v ní i při léčbě přípravkem Glubrava.

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

Lékař Vás v průběhu léčby přípravkem Glubrava bude pravidelně zvat k odběrům krve z důvodů kontroly funkce Vašich jater. Alespoň jednou za rok (častěji, pokud jste starší osoba nebo máte problémy s ledvinami) Vám lékař zkontroluje správnou funkci ledvin.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Glubrava, 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. Doporučuje se nosit s sebou kostku cukru, sladkost, sušenku nebo slazený ovocný džus.



### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Glubrava**

Užívejte přípravek Glubrava každý den, jak Vám bylo předepsáno. Zapomenete-li si dávku vzít, zapomenutou dávku vynechte a vezměte si následující dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Glubrava**

K dosažení správného léčebného účinku je třeba přípravek Glubrava užívat každý den. Pokud jste přestal(a) užívat přípravek Glubrava, může se zvýšit hladina krevního cukru. Informujte svého lékaře dříve, 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 následující závažné nežádoucí účinky:

Přípravek Glubrava může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Glubrava a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

U pacientů užívajících přípravek Glubrava byla zaznamenána rakovina močového měchýře, a to s frekvencí méně častou (může postihnout až 1 ze 100 lidí). Znamky a příznaky zahrnují krev v moči, bolest při močení nebo náhlé nucení na močení. Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, informujte o tom co nejdříve svého lékaře.

U pacientů užívajících přípravek Glubrava v kombinaci s inzulínem se také často (může postihnout až 1 z 10 lidí) vyskytly lokální otoky (edém). Pokud se u Vás tento nežádoucí účinek objeví, sdělte to neprodleně svému lékaři.

Zlomeniny kostí se vyskytly často (mohou postihnout až 1 z 10 lidí) u žen užívajících Glubrava a byly hlášeny i u mužů (četnost výskytu z dostupných údajů nelze určit) užívajících Glubrava. Pokud pozorujete takové nežádoucí účinky, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

U pacientů užívajících přípravek Glubrava bylo také hlášeno rozmazané vidění v důsledku otoku (nebo přítomnosti tekutiny) v zadní části oka (makulární edém) (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit). Pokud se u Vás tento příznak objeví poprvé, sdělte to neprodleně svému lékaři. Také pokud již máte rozmazané vidění a tento příznak se zhorší, sdělte to neprodleně svému lékaři.

U pacientů užívajících přípravek Glubrava byly hlášeny alergické reakce s četností výskytu „není známo“ (nelze ji z dostupných údajů určit).

Přestaňte užívat tento léčivý přípravek a vyhledejte okamžitě 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.

Následující nežádoucí účinky se vyskytly u některých pacientů užívajících přípravek Glubrava.

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

- bolest břicha
- pocit nevolnosti
- zvracení
- průjem
- ztráta chuti k jídlu

Časté

- zvýšení tělesné hmotnosti
- bolest hlavy
- infekce dýchacího ústrojí
- poruchy zraku
- bolest kloubů
- impotence
- krev v moči
- chudokrevnost (anémie)
- pocit necitlivosti
- poruchy chuti

Méně časté

- zánět vedlejších dutin nosních (sinusitida)
- nadýmání
- nespavost (insomnie)

Velmi vzácné

- snížení hladiny vitamínu B12 v krvi
- zčervenání kůže
- svědění kůže
- vystouplá a svědivá vyrážka (kopřivka)

Není známo

- zánět jater (hepatitida)
- játra nepracují tak, jak by měla (změny hladiny jaterních enzymů)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

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. 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 Glubrava uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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 Glubrava obsahuje

- Léčivými látkami jsou pioglitazonum a metformini hydrochloridum. Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a metformini hydrochloridum 850 mg.
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, povidon (K 30), sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, hypromelóza, makrogol 8000, mastek a oxid titaničitý (E171).

### Jak přípravek Glubrava vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety (tablety) jsou bílé až téměř bílé, podlouhlé, konvexní, s vyraženým „15/850“ na jedné straně a „4833M“ na straně druhé. Dodávají se v Al/Al blistrech po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 nebo 180 tabletách.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci:

Takeda Pharma A/S,  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko.

### Výrobce:

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

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

#### 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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Δalší zdroje informací**

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