

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glubrava 15 mg/850 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (*pioglitazone*) (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, apvalkotas un ar iespaidumu '15/850' vienā pusē un '4833M' otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Glubrava ir paredzēts kā otrās kārtas līdzeklis 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, it īpaši pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri nevar sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli, izmantojot tikai maksimāli panesamo perorāli lietojamā metformīna devu.

3–6 mēnešus pēc pioglitazona terapijas uzsākšanas atkārtoti jāizvērtē pacientu stāvoklis, lai novērtētu, vai atbildes reakcija uz ārstēšanu ir atbilstoša (piemēram, HbA_{1c} samazināšanās). Pacientiem, kuriem nav vērojama atbilstoša atbildes reakcija, pioglitazona lietošana jāpārtrauc. Ņemot vērā ilgstošas terapijas iespējamo risku, zāļu parakstītājiem turpmākās regulārās pacientu pārbaudēs jāpārliecinās, ka pioglitazona terapijas ieguvums joprojām ir saglabāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFA > 90 ml/min)

Glubrava ieteicamā deva ir 30 mg pioglitazona dienā un 1700 mg metformīna hidrohlorīda dienā (šo devu var uzņemt, lietojot vienu tableti Glubrava 15 mg/850 mg divas reizes dienā).

Pirms pacients pāriet uz Glubrava, ir jāapsver pioglitazona devas pielāgošana (pievienojot optimālajai metformīna devai).

Var apsvērt tiešu pāreju no metformīna monoterapijas uz Glubrava, ja tas atbilst klīniskajam stāvoklim.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma pacientiem

Tā kā metformīns izdalās caur nierēm, un vecāka gadagājuma pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, tiem pacientiem, kas lieto Glubrava, regulāri jākontrolē nieru funkcionālais stāvoklis (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu un deva jāpalielina pakāpeniski, īpaši, ja pioglitazonu lieto kombinācijā ar insulīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu "Šķidruma aizture un sirds mazspēja").

Nieru darbības traucējumi

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacienti ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Pacienti ar GFĀ <60 ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktācidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Glubrava, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

GFĀ ml/min	Metformīns	Pioglitazons
60–89	Maksimālā dienas deva ir 3 000 mg Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Devas pielāgošana nav nepieciešama. Maksimālā diennakts deva ir 45 mg.
45–59	Maksimālā dienas deva ir 2 000 mg Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	
30–44	Maksimālā dienas deva ir 1 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	
< 30	Metformīns ir kontrindicēts	

Aknu darbības traucējumi

Glubrava nedrīkst lietot pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Glubrava drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tabletes norij, uzdzerot glāzi ūdens. Lietojot Glubrava ēšanas laikā vai arī uzreiz pēc tam, var samazināt gastrointestinālos traucējumus, kas saistīti ar metformīna lietošanu.

4.3. Kontrindikācijas

Glubrava ir kontrindicēts pacientiem ar:

- paaugstinātu jutību pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- I–IV pakāpes sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (pēc Ņujorkas Sirds Asociācijas (NYHA) klasifikācijas);
- urīnpūšļa vēzi vai urīnpūšļa vēzi anamnēzē;
- neprecizētu makroskopisku hematūriju;
- akūtu vai hronisku slimību, kura var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēju, nesen pārciestu miokarda infarktu, šoku;
- aknu darbības traucējumiem;
- akūtu alkohola intoksikāciju, alkoholismu;
- jebkuru no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktācidoze, diabētiskā ketoacidoze);
- diabēta prekomu;
- smagu nieru mazspēju (GFĀ < 30 ml/min);

- akūtiem stāvokļiem, kas var ietekmēt nieru darbību:
 - dehidratāciju;
 - smagu infekciju;
 - šoku;
- jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāru ievadīšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- barojot ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav klīniskas pieredzes pioglitazona lietošanai trīskāršā kombinācijā ar citiem perorāliem pret diabēta līdzekļiem.

Laktācidoze

Laktācidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktācidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā Glubrava lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL)). Citi laktācidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktācidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktācidozes risku. Laktācidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktācidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc Glubrava lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs (< 7,35), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā (> 5 mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

Nieru darbība

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontraindicēta pacientiem ar GFĀ < 30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pavājināta nieru darbība vecāka gadagājuma pacientiem ir bieža un bez simptomiem. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad nieru funkcija var pavājināties, piemēram, uzsākot antihipertensīvu vai diurētisku līdzekļu terapiju un uzsākot ārstēšanu ar NPL.

Šķidruma aizture un sirds mazspēja

Pioglitazons var radīt šķidruma aizturi organismā, kas var pastiprināt vai arī izraisīt sirds mazspēju. Ārstējot pacientus, kuriem ir vismaz viens hroniskas sirds mazspējas attīstības riska faktors (piem., miokarda infarkts vai simptomātiska koronāro artēriju slimība anamnēzē, vai gados vecāki pacienti), ārstam jāsaņem ārstēšana ar viszemāko devu un tā jāpalielina pakāpeniski. Jānovēro, vai pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir samazināta sirds rezerve, neparādās sirds mazspējas, ķermeņa masas palielināšanās vai tūskas pazīmes un simptomi. Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par sirds mazspējas gadījumiem, kad pioglitazonu lietoja kopā ar insulīnu, kā arī gadījumos, kad pioglitazonu lietoja pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē. Tā kā gan insulīna, gan pioglitazona lietošanas laikā novērota šķidruma aizture, vienlaicīga insulīna un Glubrava lietošana var palielināt tūskas veidošanās risku.

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots arī par perifēru tūsku un sirds mazspēju pacientiem, kuri vienlaikus lieto pioglitazonu un nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, ieskaitot selektīvus COX-2 inhibitorus. Pasliktinoties sirdsdarbībai, Glubrava lietošana jāpārtrauc.

Ir veikts kardiovaskulāra iznākuma pētījums ar pioglitazonu pacientiem līdz 75 gadu vecumam ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē. Pioglitazons vai placebo tika pievienots esošai pretdiabēta un kardiovaskulārai terapijai līdz 3,5 gadiem ilgi. Šajā pētījumā biežāk tika ziņots par sirds mazspējas attīstības gadījumiem; taču mirstība šajā pētījumā nepalielinājās.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem jāievēro piesardzība, lietojot kombinācijā ar insulīnu, jo pastāv paaugstināts smagas sirds mazspējas risks.

Ņemot vērā ar vecumu saistītos riskus (galvenokārt urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku), gados vecākiem cilvēkiem rūpīgi jāizvērtē risku un ieguvumu samērs gan pirms ārstēšanas, gan tās laikā.

Urīnpūšļa vēzis

Veicot kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, tika konstatēts, ka pioglitazona grupā urīnpūšļa vēža gadījumi bija biežāki (19 gadījumi uz 12 506 pacientiem, 0,15%) nekā kontroles grupās (7 gadījumi uz 10 212 pacientiem, 0,07%), RK = 2,64 (95% TI 1,11–6,31, p = 0,029). Pēc tam, kad no analīzes tika izslēgti pacienti, kuri urīnpūšļa vēža diagnosticēšanas brīdī pētījuma zāļu iedarbībai bija pakļauti mazāk par gadu, pioglitazona grupā palika 7 gadījumi (0,06%), bet kontroles grupās — 2 gadījumi (0,02%). Arī epidemioloģiskie pētījumi norādīja uz neredz paaugstinātu urīnpūšļa vēža risku ar pioglitazonu ārstētiem diabēta pacientiem, īpaši tiem pacientiem, lai gan ne visi pētījumi norādīja uz statistiski nozīmīgi palielinātu risku.

Urīnpūšļa vēža riska faktori jāizvērtē pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas (riski faktori ir vecums, smēķēšanas anamnēze, atsevišķu arodfaktoru un ķīmijterapijas līdzekļu ietekme, piemēram, ciklofosfamīds vai iepriekšēja staru terapija iegurņa rajonā). Pirms uzsāk terapiju ar pioglitazonu, jāizmeklē jebkāda veida makroskopiska hematūrija.

Pacientiem jāsniedz norādījumi nekavējoties griezties pie ārsta, ja terapijas laikā parādās makroskopiska hematūrija vai citi simptomi, tādi kā dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt.

Aknu darbības kontrole

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā saņemti reti ziņojumi par aknu enzīmu paaugstināšanos un hepatocelulāru disfunkciju saistītā ar pioglitazona lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai gan ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu, cēloniska sakarība nav noteikta. Tādēļ ar Glubrava ārstētiem pacientiem ieteicams regulāri pārbaudīt aknu enzīmu līmeni. Pirms Glubrava terapijas sākšanas aknu enzīmu līmenis jāpārbauda visiem pacientiem. Glubrava terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (AIAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai ar kādām citām aknu slimības pazīmēm.

Pēc Glubrava terapijas sākšanas aknu enzīmus ieteicams pārbaudīt periodiski, ņemot vērā klīnisko novērtējumu. Ja Glubrava terapijas laikā AIAT līmenis 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, pēc iespējas ātrāk atkārtoti jāpārbauda visu aknu enzīmu līmenis. Ja AIAT saglabājas trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšanu jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija un/vai tumšs urīns, jāpārbauda aknu enzīmu līmenis. Lēmums par Glubrava terapijas turpināšanu pacientam jāpieņem, ņemot vērā laboratorisko izmeklējumu rezultātus. Ja rodas dzelte, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Ķermeņa masas palielināšanās

Ar pioglitazonu veiktos klīniskos pētījumos novērota ar devu saistīta ķermeņa masas palielināšanās, kas var būt tauku uzkrāšanās dēļ, vai atsevišķos gadījumos saistīta ar šķidruma aizturi. Dažos gadījumos ķermeņa masas palielināšanās var būt sirds mazspējas simptoms; tāpēc rūpīgi jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

Hematoloģija

Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu novērota neliela hemoglobīna (4% relatīvā samazināšanās) un hematokrīta (4,1% relatīvā samazināšanās) rādītāju pazemināšanās vienlaikus ar hemodilūciju. Salīdzinoši kontrolētā klīniskā pētījumā ar pioglitazonu līdzīgas pārmaiņas tika novērotas ar metformīnu (relatīva hemoglobīna 3-4% un hematokrīta 3,6-4,1% rādītāju pazemināšanās) ārstētiem pacientiem.

Hipoglikēmija

Pacienti, kuri saņem pioglitazonu divkāršā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var būt pakļauti ar devu saistītam hipoglikēmijas riskam, un var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas samazināšana.

Redzes traucējumi

Pēcreģistrācijas ziņojumi par jaunas slimības sākumu vai diabētiskas makulas tūskas pastiprināšanos ar turpmāku redzes pasliktināšanos ir saņemti saistībā ar tiazolidīndioniem, ieskaitot pioglitazonu. Daudzi no šiem pacientiem ir sūdzējušies par vienlaicīgu perifēru tūsku. Nav noskaidrots, vai makulas tūskai ir tieša saistība ar pioglitazonu, bet, nozīmējot zāles, jāņem vērā makulas tūskas iespēju, ja pacients sūdzas par redzes traucējumiem; jāapsver piemēroti oftalmoloģiski risinājumi.

Operācijas

Tā kā Glubrava satur metformīna hidrohlorīdu, tā lietošana jāpārtrauc, kad tiek veikta operācija ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktātacidozes risku. Glubrava lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Policistisks olnīcu sindroms

Pastiprinātas insulīna darbības rezultātā ārstēšana ar pioglitazonu pacientēm ar policistisku olnīcu sindromu var atjaunot ovulāciju. Šīm pacientēm pastāv grūtniecības iestāšanās iespējamība. Pacientes jābrīdina par grūtniecības iestāšanās iespējamību un, ja viņas vēlas grūtniecību vai tā ir jau iestājusies, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Citi

Palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm konstatēts, veicot randomizētu, kontrolētu, dubultmaskētu klīnisko pētījumu apvienotu analīzi par kaulu lūzumu nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aprēķinātais lūzumu biežums bija 1,9 lūzumi uz 100 pacientgadiem sievietēm, kuras ārstētas ar pioglitazonu, un 1,1 lūzums uz 100 pacientgadiem sievietēm, kuras ārstētas ar saīdinātu terapiju. Tādēļ sievietēm, kuras lietoja pioglitazonu, novērotā lūzumu riska palielināšanās šai datu kopā ir 0,8 lūzumi uz 100 lietošanas pacientgadiem.

Daži epidemioloģiski pētījumi liecina par līdzīgi paaugstinātu lūzumu risku gan vīriešiem, gan sievietēm.

Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu pacientu aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pioglitazons jālieto ar piesardzību pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto arī citohroma P450 2C8 inhibitorus (piemēram, gemfibrozilu) vai induktorus (piemēram, rifampicīnu). Stingri jāseko glikēmijas kontrolei. Jāapsver pioglitazona devas pielāgošana ieteicamo devu robežās vai izmaiņas diabēta terapijā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav oficiālu pētījumu par Glubrava mijiedarbību. Turpmākie apgalvojumi atspoguļo informāciju, kas ir pieejama par atsevišķām aktīvajām vielām (pioglitazonu un metformīnu).

Pioglitazons

Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P450 2C8 inhibitors) izraisītu trīskāršu pioglitazona AUC palielināšanos. Tā kā pastāv ar devu saistīta nevēlamu blakusparādību pieauguma iespēja, vienlaicīgi lietojot gemfibrozilu, var būt nepieciešams samazināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona AUC samazināšanos par 54%. Lietojot kopā ar rifampicīnu, var būt nepieciešams palielināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Glikokortikoidiem (lietojot sistēmiski un lokāli), bēta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacientam jābūt informētam par to un biežāk jākontrolē glikozes līmenis asinīs, sevišķi terapijas sākumā. Ja nepieciešams, antihiperglikēmisko zāļu devu jāpielāgo citu zāļu terapijas un tās pārtraukšanas laikā.

Angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, antihiperglikēmisko zāļu devu jāpielāgo citu zāļu terapijas un tās pārtraukšanas laikā.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē digoksīna, varfarīna, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku un farmakodinamiku. Pētījumi cilvēkiem neliecina par galvenā inducējamā citohroma P450, 1A, 2C8/9 un 3A4 indukciju. *In vitro* pētījumos nav konstatēta citohroma P450 apakštīpu inhibēšana. Tādēļ mijiedarbība ar vielām, ko metabolizē šie enzīmi, piemēram, ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem, ciklosporīnu, kalcija kanālu blokatoriem un hidroksimetilglutarilkoenzīma A (HMGCoA) reduktāzes inhibitoriem, nav raksturīga.

Metformīns

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Alkohols

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktatācidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

Jodu saturošas kontrastvielas

Glubrava lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktācidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, ACE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar Glubrava, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas nieru kanāliņu sekrēcijas procesā (piem., cimetidīns) var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot ar kopīgo nieru kanāliņu transporta sistēmu. Pētījums, kurā piedalījās septiņas praktiski veselas brīvprātīgas personas, pierādīja, ka cimetidīns, kas tika lietots pa 400 mg divas reizes dienā, palielināja metformīna sistēmisko iedarbību (AUC) par 50% un C_{max} par 81%. Tādejādi, vienlaikus nozīmējot katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas nieru kanāliņu sekrēcijas procesā, ir stingri jākontrolē glikēmija, un, izmainot diabēta ārstēšanu, jāapsver devas pielāgošana ieteicamo devu robežās.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Glubrava sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Ja paciente plāno grūtniecību, ārstēšana ar Glubrava jāpārtrauc.

Grūtniecība

Pioglitazons

Dati par pioglitazona lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pioglitazona pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Metformīns

Dati par metformīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda teratogēnus efektus vai neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Glubrava grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar Glubrava jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pioglitazons izdalās cilvēka pienā. Pieejamie toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par pioglitazona un metformīna izdalīšanos žurku mātišu pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Glubrava ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumos netika novērota pioglitazona ietekme uz pārošanos, apaugļošanas vai fertilitātes rādītājiem.

Metformīns neietekmēja žurku tēviņu vai mātišu fertilitāti, pat pielietojot devu 600 mg/kg dienā, kas, saīdinot ķermeņa virsmas laukumu, aptuveni trīs reizes pārsniedz maksimālo cilvēkam ieteicamo devu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Glubrava neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr personām, kurām novēro redzes traucējumus, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Tika veikti klīniskie pētījumi ar Glubrava tabletēm un pioglitazona un metformīna vienlaikus lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu, var būt sāpes vēderā, caureja, ēstgribas zudums, slikta dūša un vemšana – šīs blakusparādības vērojamas ļoti bieži, bet parasti vairumā gadījumu pāriet spontāni. Laktātacidoze, kas ir nopietna blakusparādība, iespējama ļoti reti (< 1/10 000) (skatīt 4.4. apakšpunktu), un citas blakusparādības kā kaulu lūzumi, ķermeņa masas palielināšanās un tūska iespējamas biežāk ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādības, kas novērotas dubultmaskētos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē, minētas tālāk saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem pēc sistēmas orgānu grupas un absolūtā sastopamības biežuma. Sastopamības biežums noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma un tad nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Pioglitazons	Metformīns	Glubrava
Infekcijas un infestācijas			
augšējo elpceļu infekcija	bieži		bieži
sinusīts	retāk		retāk
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)			
urīnpūšļa vēzis	retāk		retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
anēmija			bieži
Imūnās sistēmas traucējumi			
paaugstināta jutība un alerģiskas reakcijas ¹	nav zināmi		nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
samazināta B12 vitamīna absorbcija ²		ļoti reti	ļoti reti
laktātacidoze		ļoti reti	ļoti reti
Nervu sistēmas traucējumi			
hipoestēzija	bieži		bieži
bezmiegs	retāk		retāk
galvassāpes			bieži
garšas sajūtas traucējumi		bieži	bieži
Acu bojājumi			
redzes traucējumi ³	bieži		bieži
makulas tūska	nav zināmi		nav zināmi

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Pioglitazons	Metformīns	Glubrava
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi⁴			
vēdersāpes		ļoti bieži	ļoti bieži
caureja		ļoti bieži	ļoti bieži
meteorisms			retāk
apetītes zudums		ļoti bieži	ļoti bieži
slikta dūša		ļoti bieži	ļoti bieži
vemšana		ļoti bieži	ļoti bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Hepatīts ⁵		nav zināmi	nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi			
eritēma		ļoti reti	ļoti reti
nieze		ļoti reti	ļoti reti
nātrene		ļoti reti	ļoti reti
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
kaulu lūzumi ⁶	bieži		bieži
artralģija			bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
hematūrija			bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			
erektīlā disfunkcija			bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
tūska ⁷			bieži
Izmeklējumi			
ķermeņa masas pieaugums ⁸	bieži		bieži
alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās ⁹	nav zināmi		nav zināmi
izmaiņas aknu funkcionālajos testos ⁵		nav zināmi	nav zināmi

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

¹ Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem. Reakcijas ietver anafilaksi, angioedēmu un nātreni.

² Ilgstoša metformīna lietošana bija saistīta ar samazinātu B12 vitamīna uzsūkšanos un ar tā līmeņa samazināšanos serumā. Ieteicams ņemt vērā šo etioloģisko faktoru, ja pacientam novēro megaloblastisku anēmiju.

³ Par redzes traucējumiem ziņots galvenokārt ārstēšanas sākumā, un tie saistīti ar glikozes līmeņa pārmaiņām asinīs, kas rada īslaicīgu lēcas pietūkumu un refrakcijas indeksa pārmaiņas.

⁴Kuņģa-zarnu trakta traucējumi visbiežāk parādās ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu pāriet spontāni.

⁵Atsevišķi ziņojumi: izmaiņas aknu funkcionālajos testos vai hepatīts, kas pāriet pēc metformīna lietošanas pārtraukšanas.

⁶Tika veiktas apvienotas analīzes par kaulu lūzumu nevēlamo blakusparādību ziņojumiem randomizētos, ar salīdzināmu terapiju kontrolētos, dubultmaskētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 8100 pacientiem ar pioglitazonu ārstētās grupās un 7400 pacientiem ar salīdzināmu terapiju ārstētās grupās 3,5 gadus ilgi. Sievietēm, kuras lietoja pioglitazonu, tika novērots lielāks lūzumu biežums (2,6%) nekā sievietēm, kuras lietoja salīdzināmu terapiju (1,7%). Vīriešiem, kuri tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), netika novērota kaulu lūzumu biežuma palielināšanās, vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%).

3,5 gadus ilgā *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%; 1,0 lūzums uz 100 pacientgadiem) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%; 0,5 lūzumi uz 100 pacientgadiem) sievietēm, kuras ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Tādēļ novērotais lūzumu riska pieaugums sievietēm, lietojot pioglitazonu, šajā pētījumā ir 0,5 lūzumi uz 100 lietošanas pacientgadiem. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (2,1%), netika novērota. Pēcreģistrācijas periodā novēroti kaulu lūzumi gan vīriešiem, gan sievietēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁷Aktīvos salīdzinošos kontrolētos pētījumos tūska tika reģistrēta 6,3% pacientu, kurus ārstēja ar pioglitazonu un metformīnu, savukārt, sulfonilurīnvielas atvasinājuma pievienošana metformīna terapijai tūska izraisīja 2,2% pacientu. Tūska parasti bija viegli vai mēreni izteikta un ārstēšanu nebija jāpārtrauc.

⁸Aktīvos salīdzinošos kontrolētos pētījumos, lietojot pioglitazonu monoterapijā, vidējā ķermeņa masas palielināšanās bija 2 – 3 kg gada laikā. Kombinētos pētījumos pioglitazona pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas palielināšanos vidēji par 1,5 kg gada laikā.

⁹Ar pioglitazonu veiktos klīniskos pētījumos A1AT paaugstināšanās, vairāk nekā trīs reizes pārsniedzot augšējo normas robežu, tika novērota tikpat bieži kā placebo grupā, bet retāk nekā metformīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu salīdzinājuma grupās. Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu pazeminājās vidējais aknu enzīmu līmenis.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos ziņojumi par sirds mazspēju pioglitazona terapijas gadījumā saņemti tikpat bieži cik placebo, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietotāju grupās, taču ziņojumu skaits bija lielāks, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu. Iznākuma pētījumā pacientiem ar smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē smagas sirds mazspējas biežums bija par 1,6% lielāks, lietojot pioglitazonu nekā lietojot placebo, kad tos pievienoja terapijai, kuras sastāvdaļa bija insulīns. Tomēr tas neveicināja mirstības pieaugumu šajā pētījumā. Šajā pētījumā pacientiem, kas saņem pioglitazonu un insulīnu, lielāka pacientu ar sirds mazspēju procentuālā attiecība tika novērota pacientiem ≥ 65 gadu vecumā, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem (9,7% salīdzinot ar 4,0%). Pacientiem, kas lieto insulīnu bez pioglitazona, sirds mazspējas biežums bija 8,2% ≥ 65 gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar 4,0% pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem. Par sirds mazspēju ziņots pioglitazona plašas lietošanas laikā, un biežāk, ja pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos pacienti ir lietojuši pioglitazonu lielākā devā nekā ieteiktā augstākā deva – 45 mg

dienā. Maksimālā deva, par ko ir ziņots, ir 120 mg dienā četras dienas, tad 180 mg dienā septiņas dienas, un tas neizraisīja nekādus simptomus.

Metformīna izteikta pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktācidozes risks) var izraisīt laktacidozi, kas ir neatliekams medicīnisks stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, kombinēts perorāls hipoglikemizējošs līdzeklis, ATĶ kods: A10BD05.

Glubrava sastāvā ir kombinētas divas aktīvās vielas ar antihiperglikēmisku iedarbību, kurām ir papildinošs iedarbības mehānisms, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: pioglitazons – tiazolidīndionu grupas līdzeklis, un metformīna hidrohlorīds – biguanīdu grupas līdzeklis. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīnrezistenci, bet biguanīdi galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes produkciju aknās.

Pioglitazona un metformīna kombinācija

Nejaušinātā, dubultmaskētā, paralēlo grupu pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar vidējo sākotnējo HbA_{1c} 9,5% tika pētīta fiksēta pioglitazona 15 mg/metformīna 850 mg devas kombinācija tabletē, lietojot divas reizes dienā (N = 201); pioglitazona 15 mg deva divas reizes dienā (N = 189) un metformīna 850 mg deva divas reizes dienā (N = 210). 12 nedēļas pirms sākumstāvokļa mērījumu veikšanas tika pārtraukta iepriekšējā pret diabēta zāļu lietošana. Pēc 24 ārstēšanas nedēļām, primārais mērķa parametrs – vidējā aritmētiskā HbA_{1c} izmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli kombinācijas grupā bija -1,83%; pioglitazona grupā -0,96% (p < 0,0001) un -0,99% metformīna grupā (p < 0,0001).

Šajā pētījumā konstatētās drošuma īpašības atspoguļo atsevišķo līdzekļu zināmās nevēlamās blakusparādības un neliecina par jebkādam jaunām drošuma problēmām.

Pioglitazons

Pioglitazona darbība saistīta ar rezistences mazināšanu pret insulīnu. Pioglitazons darbojas, aktivējot specifiskus kodolu receptorus (peroksisomu proliferatoru aktivētos gamma receptorus), tādējādi palielinot aknu, taukaudu un skeleta muskuļu šūnu jutību pret insulīnu dzīvniekiem. Pierādīts, ka ārstēšana ar pioglitazonu mazina glikozes izdalīšanos no aknām un palielina perifērisko glikozes izmantošanu insulīna rezistences apstākļos.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu uzlabojas tukšas dūšas un postprandiālās glikēmijas kontrole. Glikēmijas kontroles uzlabošanās saistīta ar insulīna koncentrācijas mazināšanos plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Pioglitazona un gliklazīda monoterapijas salīdzinājuma klīniskais pētījums tika pagarināts līdz diviem gadiem, lai novērtētu laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim (nosaka pēc HbA_{1c} ≥ 8,0% pēc pirmajiem sešiem terapijas mēnešiem). *Kaplan-Meier* analīze liecināja par īsāku laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim ar gliklazīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar pioglitazona grupu. Pēc diviem gadiem glikēmijas kontrole (izteikta kā HbA_{1c} < 8,0%) saglabājās 69% ar pioglitazonu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 50% pacientu, kas saņēma gliklazīdu. Divus gadus ilgā kombinētas terapijas pētījumā, kurā salīdzināja pioglitazonu un gliklazīdu, pievienojot tos metformīnam, glikēmijas kontrole, izteikta kā vidējā HbA_{1c} pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējiem raksturlielumiem, pēc viena gada abās ārstēšanas grupās bija vienāda. HbA_{1c} pasliktināšanās biežums otrā gada laikā pioglitazona lietošanas gadījumā bija mazāks nekā gliklazīda lietošanas gadījumā.

Ar placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz trīs mēnešus ilgu insulīna optimizācijas periodu, tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupās uz 12 mēnešiem. Pacientiem, kuri saņēma pioglitazonu, HbA_{1c} samazinājās vidēji par 0,45%, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuri turpināja saņemt insulīnu vienu pašu, kā arī samazinājās insulīna deva ar pioglitazonu ārstēto pacientu grupā.

HOMA analīze liecina, ka pioglitazons uzlabo beta šūnu darbību, kā arī palielina jutību pret insulīnu. Divus gadus ilgi klīniskie pētījumi liecina par šīs iedarbības saglabāšanos.

Vienu gadu ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons nemainīgi statistiski nozīmīgi pazemināja albumīna/kreatinīna attiecību salīdzinājumā ar sākotnējo raksturlielumu.

Pioglitazona (45 mg monoterapijā salīdzinājumā ar placebo) iedarbība tika pētīta nelielā 18 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta slimniekiem. Pioglitazona terapijas laikā novēroja nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīgi mazinājās viscerālo tauku daudzums, bet ekstraabdominālo tauku daudzums palielinājās. Vienlaikus ar pioglitazona izraisītajām tauku sadales pārmaiņām novēroja insulīna jutības palielināšanos. Vairumā klīnisko pētījumu novērota kopējā plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju daudzuma samazināšanās vienlaikus ar ABL holesterīna līmeņa palielināšanos salīdzinājumā ar placebo, kā arī neliela, taču statistiski nenozīmīga, ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanās. Līdz divus gadus ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons pazemināja kopējo plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju līmeni un paaugstināja ABL holesterīna līmeni salīdzinājumā ar placebo, metformīnu un gliklazīdu. Pioglitazons neizraisīja statistiski nozīmīgu ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet metformīna un gliklazīda lietošanas gadījumā novēroja pazemināšanos. 20 nedēļu pētījumā pioglitazons ne tikai pazemināja triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, bet arī samazināja postprandiālo hipertrigliceridēmiju, ietekmējot gan absorbētos, gan aknās sintezētos triglicerīdus. Šī iedarbība nav atkarīga no pioglitazona ietekmes uz glikēmiju, un statistiski nozīmīgi atšķiras no glibenklamīda ietekmes.

Kardiovaskulāro iznākumu rezultātu pētījumā *PROactive*, 5238 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupā papildus esošai pretdiabēta vai kardiovaskulārai terapijai uz laiku līdz 3,5 gadiem. Pētījuma subjektu vidējais vecums bija 62 gadi; diabēta vidējais ilgums bija 9,5 gadi. Apmēram viena trešdaļa pacientu saņēma insulīnu kombinācijā ar metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Lai piedalītos pētījumā, pacientam bija jābūt vienam vai vairākiem sekojošiem kritērijiem: miokarda infarkts, insults, perkutāna kardioloģiska iejaukšanās vai koronārās artērijas šunts, akūts koronārais sindroms, koronāro artēriju slimība vai perifēro artēriju obstruktīva slimība. Gandrīz pusei pacientu bija miokarda infarkts anamnēzē, un apmēram 20% bija insults. Apmēram pusei pētījuma subjektu bija vismaz divi no kardiovaskulārajiem kritērijiem anamnēzē. Gandrīz visi subjekti (95%) saņēma kardiovaskulāros līdzekļus (beta blokatori, AKE inhibitori, angiotensīna II antagonisti, kalcija kanāla blokatori, nitrāti, diurētiski līdzekļi, acetilsalicilskābe, statīni, fibrāti).

Lai arī pētījumā netika sasniegts primārais mērķa kritērijs, kas bija apkopot visus mirstības cēloņus, miokarda infarktus bez fatāla iznākuma, insultus, akūta koronāra sindroma gadījumus, kājas amputācijas, koronāras revaskularizācijas gadījumus un kājas revaskularizācijas gadījumus, rezultāti liecina, ka nav novērotas ilgtermiņa kardiovaskulāras problēmas saistībā ar pioglitazona lietošanu. Taču palielinājās tūskas, ķermeņa masas pieauguma un sirds mazspējas gadījumu skaits. Netika novērota mirstības palielināšanās sirds mazspējas dēļ.

Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar antihiperlikēmisku darbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tādēļ neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var iedarboties ar triju mehānismu palīdzību:

- samazinot glikozes producēšanu aknās, kavējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi
- muskuļos mēreni palielinot insulīna jutību, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un utilizāciju
- aizkavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina specifisko glikozes transportētāju membrānā (GLUT-1 un GLUT-4) transportēšanas spēju.

Cilvēka organismā metformīns, neatkarīgi no tā iedarbības uz glikēmiju, labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu. Tas ir konstatēts, lietojot terapeitiskas devas kontrolētos vidēja ilguma un ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Prospektīvā randomizētā (UKPDS) pētījumā tika pierādīta intensīvas asins glikozes līmeņa kontroles ilglaicīga labvēlīga ietekme 2. tipa diabēta slimniekiem. Analizējot rezultātus par pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas terapijas ar diētu vien, tika konstatēts:

- jebkuru ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska ievērojama samazināšanās metformīna grupā (29,8 gadījumi/1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar diētu vien (43,3 gadījumi/1000 pacientgadiem), $p = 0,0023$, un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām, (40,1 gadījumi/1000 pacientgadiem), $p = 0,0034$;
- ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 7,5 gadījumi/1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien – 12,7 gadījumi/1000 pacientgadiem, $p = 0,017$;
- vispārējās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 13,5 gadījumi/1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien – 20,6 gadījumi/1000 pacientgadiem ($p = 0,011$), un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām – 18,9 gadījumi/1000 pacientgadiem ($p = 0,021$);
- miokarda infarkta absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns – 11 gadījumi/1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien – 18 gadījumi/1000 pacientgadiem ($p = 0,01$).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Glubrava visās pediātriskās populācijas apakšgrupās ar 2. tipa cukura diabētu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Glubrava

Bioekvivalences pētījumi ar brīvprātīgiem veseliem cilvēkiem pierādījuši Glubrava bioekvivalenci attiecībā pret pioglitazona un metformīna lietošanu atsevišķās tabletēs.

Uzturam nebija ietekmes uz pioglitazona sistēmisko iedarbību (AUC) un maksimālo koncentrāciju (C_{max}), nozīmējot Glubrava veseliem brīvprātīgajiem. Tomēr, lietojot metformīnu, paēdušam cilvēkam AUC un C_{max} bija mazāki (13% pioglitazonam un 28% metformīnam). T_{max} bija aizkavēts apmēram par 1,9 stundām pioglitazonam un par 0,8 stundām metformīnam.

Sekojošais izklāstījums atspoguļo Glubrava atsevišķo aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

Pioglitazons

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc lietošanas. Koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli, lietojot 2-60 mg devas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4-7 zāļu lietošanas dienām. Atkārtota devu lietošana neizraisa savienojuma vai tā metabolītu uzkrāšanos. Uztura lietošana neietekmē uzsūkšanos. Absolūtā bioloģiskā pieejamība pārsniedz 80%.

Izkliede

Aprēķinātais izkļedes tilpums cilvēkam ir 0,25 l/kg.

Pioglitazons un visi aktīvie metabolīti plaši saistās ar plazmas olbaltumiem (> 99%).

Biotransformācija

Pioglitazons tiek plaši metabolizēts aknās alifātisko metilēngrupu hidroksilēšanas veidā. Tas galvenokārt notiek ar citohroma P450 2C8 palīdzību, lai gan mazākā mērā var būt iesaistītas citas izoformas. Trīs no sešiem konstatētiem metabolītiem ir aktīvi (M-II, M-III un M-IV). Ja ņem vērā aktivitāti, koncentrāciju un saistību ar olbaltumiem, pioglitazons un M-III metabolīts vienlīdz labi nodrošina efektivitāti. Šai ziņā M-IV ieguldījums efektivitātē trīskārtīgi pārsniedz pioglitazona „daļu”, turpretī M-II relatīvā efektivitāte ir minimāla.

In vitro pētījumos netika konstatēts, ka pioglitazons inhibētu kādu citohroma P450 apakštipu. Cilvēkam netiek inducēti galvenie inducējamie P450 izoenzīmi 1A, 2C8/9 un 3A4.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē ne digoksīna, varfarīna, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku un farmakodinamiku. Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P450 2C8 inhibitors) vai rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona plazmas koncentrācijas attiecīgi palielināšanos vai samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Pēc perorālas radioloģiski iezīmēta pioglitazona lietošanas cilvēkam radioaktīvais elements tika konstatēts galvenokārt izkārnījumos (55%) un mazākā daudzumā urīnā (45%). Dzīvniekiem gan urīnā, gan izkārnījumos konstatējams tikai neliels neizmainīta pioglitazona daudzums. Neizmainīta pioglitazona vidējais plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkam ir 5-6 h, un tā kopējo aktīvo metabolītu vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir 16-23 h.

Linearitāte/nelinearitāte

Vienas devas pētījumi terapeitiskās devas diapazonā uzrādīja farmakokinētisko linearitāti.

Gados vecāki cilvēki

Farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā ir līdzīga 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un jauniem cilvēkiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pioglitazona un tā metabolītu koncentrācija plazmā ir zemāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, bet zāļu pamatvielas perorālais klīrenss ir līdzīgs. Tādējādi brīvā (nesaistītā) pioglitazona koncentrācija nemainās.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pioglitazona kopējā koncentrācija plazmā nemainās, bet palielinās izkļedes tilpums. Tādēļ būtiski samazinās patiesais klīrenss vienlaikus ar nesaistītās pioglitazona frakcijas palielināšanos.

Metformīns

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna devas t_{max} tiek sasniegts 2,5 stundās. Metformīna 500 mg tabletes absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir apmēram 50-60%. Pēc perorālas lietošanas neabsorbētā daļa, kas tika konstatēta fēcēs, bija 20-30%.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika nav lineāra. Lietojot metformīna parastās devas un devu shēmas, līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta 24-48 stundu laikā un parasti bija mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz aizkavē to. Pēc 850 mg devas lietošanas tika konstatēta par 40% mazāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25% mazāks AUC un par 35 min ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

Izklīde

Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga. Metformīns izplatās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir mazāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā un tiek sasniegta apmēram vienā un tajā pašā laikā. Iespējams, ka sarkanās asins šūnas ir izplatīšanās sekundārā vieta. Vidējais V_d ir 63–276 l robežās.

Biotransformācija

Metformīns tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav identificēti metabolīti.

Eliminācija

Metformīna nieru klīrens ir > 400 ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek eliminēts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas procesos. Pēc perorālas devas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 6,5 stundas. Ja nieru darbība ir pavājināta, renālais klīrens samazinās proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, izraisot metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc iekšķīgas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātinoša un pilnīga. Tiek uzskatīts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ar kombinēto preparātu Glubrava nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem. Sekojošie dati ir konstatēti pētījumos, kas tika veikti atsevišķi ar pioglitazonu vai metformīnu.

Pioglitazons

Toksikoloģijas pētījumos pēc atkārtotu devu lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja plazmas tilpuma palielināšanos, kas izraisīja hemodilūciju, anēmiju un atgriezenisku ekscentrisku sirds hipertrofiju. Novērota arī pastiprināta tauku izgulsnēšanās un infiltrācija. Šie novērojumi attiecināmi uz visu sugu dzīvniekiem, ja koncentrācija plazmā ≤ 4 reizes pārsniedza klīniskas lietošanas gadījumā sasniedzamo koncentrāciju. Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot pioglitazonu, konstatēta kavēta augļa augšana. To attiecināja uz pioglitazona darbību, mazinot mātītes hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas vērojama grūtniecības laikā, un tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību.

Pioglitazons neuzrādīja genotoksiskas īpašības vairākos *in vivo* un *in vitro* veiktos genotoksicitātes pētījumos. Palielinātu urīnpūšļa epitēlija hiperplāzijas (tēviņiem un mātītēm) un audzēju (tēviņiem) sastopamību konstatēja žurkām, kuras ar pioglitazonu ārstēja līdz 2 gadiem.

Tika pieņemts, ka urīnakmeņu veidošanās vai esamība ar sekojošu kairinājumu un hiperplāziju ir mehānisms novērotajai tumorogēnajai reakcijai peļu tēviņiem. 24 mēnešu ilgi mehānisma pētījumi peļu tēviņiem parādīja, ka pioglitazona lietošana paaugstināja hiperplastisku urīnpūšļa izmaiņu incidenci. Uztura paskābināšana būtiski samazināja, bet pilnībā nenovērsa audzēju sastopamību. Mikrokristālu klātbūtne saasināja hiperplastisko reakciju, bet netika uzskatīta par hiperplastisko izmaiņu primāro cēloni. Nevar izslēgt tumorogēnās atrades peļu tēviņiem nozīmi cilvēkam.

Tumorogēnu atbildes reakciju nekonstatēja abu dzimumu pelēm. Urīnpūšļa hiperplāziju nekonstatēja suņiem vai pērtiķiem, kurus ārstēja ar pioglitazonu līdz 12 mēnešiem.

Ģimenes adenomatozās polipozes (ĢAP) dzīvnieku modelī ārstēšana ar diviem citiem tiazolidīndioniem pastiprināja dažādu audzēju rašanos resnajās zarnās. Šī novērojuma nozīme nav zināma.

Metformīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par metformīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Povidons (K30)
Kroskarmelozes nātrijs
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Makrogols 8000
Talks
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri.
Iepakojumā pa 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 un 180 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2007. 11. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. 10. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Īrija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glubrava 15 mg/850 mg apvalkotās tabletes

pioglitazone/metformin hydrochloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

50 tabletes

56 tabletes

60 tabletes

90 tabletes

98 tabletes

180 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Glubrava 15 mg/850 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMALA INFORMACIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLAKSNITES

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glubrava 15 mg/850 mg tabletes

pioglitazone/metformin hydrochloride

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

KALENDĀRAJIEM IEPAKOJUMIEM

P. 1	P. 2
O. 1	O. 2
T. 1	T. 2
C. 1	C. 2
Pk. 1	Pk. 2
S. 1	S. 2
Sv. 1	Sv. 2

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Glubrava 15 mg/850 mg apvalkotās tabletes pioglitazone/metformin hydrochloride

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Glubrava un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Glubrava lietošanas
3. Kā lietot Glubrava
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Glubrava
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Glubrava un kādam nolūkam tās lieto

Glubrava satur pioglitazonu un metformīnu, kas ir pret diabēta zāles, kuras lieto cukura līmeņa kontrolei asinīs.

Tās lieto pieaugušajiem 2. tipa (insulīnneatkarīgā) cukura diabēta ārstēšanai, ja ārstēšana tikai ar metformīnu nav pietiekama. Šis 2. tipa diabēts parasti rodas pieaugušajiem, it īpaši kā sekas personām ar palielinātu ķermeņa svaru un, kad organisms vai nu nesaražo pietiekami daudz insulīna (hormona, kurš kontrolē cukura līmeni asinīs), vai arī nespēj efektīvi izmantot saražoto insulīnu.

Glubrava palīdz kontrolēt cukura līmeni asinīs, ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, palīdzot organismam labāk izmantot paša izstrādāto insulīnu. Ja 3 līdz 6 mēnešu laikā pēc Glubrava lietošanas uzsākšanas Jūsu cukura līmeņa kontrole neuzlabojas, zāļu lietošana ir jāpārtrauc.

2. Kas Jums jāzina pirms Glubrava lietošanas

Nelietojiet Glubrava šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret pioglitazonu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja;
- ja Jums nesen ir bijis miokarda infarkts, smagi asinsrites traucējumi, t.sk., šoks, vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu (vai nu katru dienu, vai tikai laiku pa laiku);
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktācidozi (skatīt punktu "Laktācidozes risks") vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par "ketonvielām", un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis urīnpūšļa vēzis;
- ja Jums ir asinis urīnā, ko nav pārbaudījis Jūsu ārsts;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;

- ja Jums ir smaga infekcija vai dehidratācija;
- ja plānojat veikt rentgena caurskati ar injicējamu kontrastvielu, aprunājieties ar ārstu, jo Jums ir jāpārtrauc Glubrava lietošana kādu laiku pirms un pēc izmeklējuma.
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Glubrava lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu (skatīt arī 4. punktu)

- ja Jums ir sirds slimība. Atsevišķiem pacientiem ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu un sirds slimību vai pārciestu insultu, lietojot vienlaikus pioglitazonu un insulīnu, attīstījās sirds mazspēja. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums parādās tādas sirds mazspējas pazīmes kā neierasts elpas trūkums, straujš svara pieaugums vai lokalizēts pietūkums (tūska);
- ja Jums ir ūdens (šķidrums) aizture vai sirds mazspēja, it īpaši, ja esat vecāks/a par 75 gadiem. Ja Jūs lietojat pretiekaisuma zāles, kas arī var izraisīt šķidrums aizturi un pietūkumu, Jums arī jāpasaka savam ārstam;
- ja Jums ir īpašs diabētiskās saslimšanas veids, kas saistīts ar redzi un ko sauc par makulas tūsku (pietūkumu acs aizmugurējā daļā), aprunājieties ar ārstu, ja novērojat jebkādas izmaiņas, kas saistītas ar redzi.
- ja Jums ir olņīcu cistas (policistisku olņīcu sindroms). Pastāv palielināta grūtniecības iestāšanās iespējamība, jo Glubrava lietošanas laikā Jums var atkārtoties ovulācija. Ja tas attiecas uz Jums, lietojiet piemērotu kontracepciju, lai novērstu neplānotas grūtniecības iestāšanos;
- ja Jums ir aknu slimība. Pirms uzsākt Glubrava lietošanu, Jums būs jānodod asins analīze, lai pārbaudītu aknu funkciju. Šo pārbaudi nepieciešams periodiski atkārtot. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums parādās simptomi, kuri var liecināt par aknu problēmām (tādi kā slikta pašsajūta bez izskaidrojuma, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, apetītes zudums un/vai tumšas krāsas urīns), jo šajā gadījumā nepieciešams pārbaudīt aknu funkciju.

Jums var arī samazināties asins šūnu skaits (anēmija).

Lai kontrolētu cukura līmeni asinīs un aknu darbību, Jūsu ārsts var veikt asins analīzes.

Laktācidozes risks

Glubrava var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktācidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktācidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Īslaicīgi pārtrauciet Glubrava lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju (nozīmīgu organisma atūdeņošanos), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidrums uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

Pārtrauciet Glubrava lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktācidozes simptomiem, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktācidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktācidoze ir neatliekami ārstējams medicīnisks stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Ārstēšanas ar Glubrava laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Glubrava procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Glubrava.

Hipoglikēmija

Ja Jūs lietojat Glubrava kopā ar citām diabēta ārstēšanai paredzētām zālēm, pastāv lielāka iespējamība, ka cukurs Jūsu asinīs var pazemināties zem normālā līmeņa (hipoglikēmija). Ja Jūs novērojat tādas hipoglikēmijas simptomus kā vājums, reibonis, pastiprināta svīšana, ātra sirdsdarbība, redzes traucējumi vai koncentrēšanās grūtības, Jums jāuzņem cukurs, lai atkal paaugstinātu cukura līmeni asinīs. Ja neesat pārliecināts, ka pārzināt šos simptomus, iegūstiet sīkāku informāciju no ārsta vai farmaceita. Ieteicams, lai Jūs nēsātu līdzīgu cukura gabaliņu, kādus saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu. Regulāri jāpārbauda Jūsu cukura līmenis asinīs vai urīnā.

Kaulu lūzumi

Lietojot pioglitazonu, pacientiem, it īpaši sievietēm, tika novērots lielāks kaulu lūzumu skaits. Jūsu ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu diabētu.

Bērni un pusaudži

Nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Glubrava

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Glubrava pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Glubrava.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Glubrava devu. Tas jādara tādēļ, ka dažas zāles var pavājināt vai pastiprināt Glubrava iedarbību uz cukura līmeni Jūsu asinīs.

Šādas zāles var paaugstināt Glubrava cukura līmeni pazeminošo iedarbību. Tas var izraisīt hipoglikēmijas (pazemināta cukura līmeņa) risku:

- gemfibrozils (augsta holesterīna līmeņa pazemināšanai),
- angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori un angiotensīna II receptoru antagonistiem (augsta asinsspiediena ārstēšanai),
- cimetidīns (kuņģa skābes samazināšanai).

Šādas zāles var samazināt Glubrava cukura līmeni pazeminošo iedarbību. Tas var izraisīt hiperglikēmijas (paaugstināta cukura līmeņa) risku:

- rifampicīns (tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai),
- glikokortikosteroīdi (alerģiju un iekaisuma ārstēšanai),
- bēta-2-agonisti (astmas ārstēšanai),
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem, lieto, lai ārstētu augstu asinsspiedienu).

Cits:

Zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu).

Glubrava kopā ar alkoholu

Glubrava terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktātaacidozes risku (skatīt punktu "Laktāt acidozes risks").

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles grūtniecības laikā. Ja plānojat grūtniecību, Jūsu ārsts ieteiks Jums pārtraukt lietot šīs zāles.
- nelietojiet šīs zāles, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai arī plānojat to darīt (skatīt punktu "Nelietojiet Glubrava šādos gadījumos").

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, bet ievērojiet piesardzību, ja Jums parādās redzes traucējumi.

3. Kā lietot Glubrava

Vienmēr lietojiet šīs zālestieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā. Nepieciešamības gadījumā ārsts Jums var ieteikt lietot citu devu. Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var parakstīt mazāku devu, ko var būt nepieciešams lietot atsevišķu piolitzona un metformīna tablešu veidā.

Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens. Jūs variet lietot tabletes ēšanas laikā vai arī uzreiz pēc ēšanas, lai mazinātu kuņģa kairinājuma iespēju.

Glubrava lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot īpašā cukura diabēta diēta.

Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa svars; ja tas palielinās, informējiet ārstu.

Glubrava lietošanas laikā ārsts Jums periodiski lūgs veikt asins analīzes. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jūsu aknas darbojas normāli. Vismaz vienu reizi gadā (biežāk gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) ārsts pārbaudīs, vai Jūsu nieres darbojas normāli.

Ja esat lietojis Glubrava vairāk nekā noteikts

Ja nejausi esat lietojis pārāk daudz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns lietojis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Cukura līmenis Jūsu asinīs var samazināties zem normas, un to var paaugstināt, uzņemot cukuru. Ieteicams, lai Jūs nēsātu līdzīgu cukura gabaliņu, kādus saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu.

Ja esat aizmirsis lietot Glubrava

Lietojiet Glubrava katru dienu, kā norādīts. Tomēr, ja Jūs esat aizmirsis lietot devu, izlaidiet aizmirsto devu un zāļu lietošanu turpiniet ar nākamo parasto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Glubrava

Lai Glubrava darbotos pareizi, tās jālieto katru dienu. Ja Jūs pārtraucat lietot Glubrava, cukura līmenis Jūsu asinīs var paaugstināties. Konsultējieties ar ārstu, pirms pārtraukt Glubrava lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem bija šādas nopietnas blakusparādības:

Glubrava var izraisīt ļoti retu (var ietekmēt līdz 1 no 10 000 cilvēkiem), bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktātacidozi (skatīt punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Glubrava lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktātacidoze var izraisīt komu.

Urīnpūšļa vēzis pacientiem, kuri lieto Glubrava, novērots reti (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem). Pazīmes un simptomi ietver asinis urīnā, sāpes urinācijas laikā vai pēkšņu vajadzību urinēt. Ja Jums parādās jebkurš no tiem, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Pacientiem, kuri lietoja Glubrava kombinācijā ar insulīnu, bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem) novēroja arī lokalizētu pietūkumu (tūsku). Ja Jūs novērojat šo blakusparādību, paziņojiet ārstam, cik ātri vien iespējams.

Kaulu lūzumi bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir novēroti sievietēm, kuras lieto Glubrava, kā arī vīriešiem, kuri lieto Glubrava (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Pacientiem, kuri lieto Glubrava, ir arī ziņots (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) par redzes miglošanos, kuru izraisa acs aizmugurējās daļas pietūkums (vai šķidrums) (makulas tūska). Ja Jums pirmo reizi parādās šis simptoms, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Tāpat arī, ja Jums jau ir redzes miglošanās un simptomi kļūst izteiktāki, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Ziņots par alerģiskām reakcijām ar biežumu "nav zināmi" (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pacientiem, kuri lieto Glubrava. Ja Jums ir nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot nātreni un sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet lietot šīs zāles un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Dažiem pacientiem, lietojot Glubrava, bijušas šādas blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpes vēderā
- slikta pašsajūta (slikta dūša)
- vemšana
- caureja
- apetītes zudums

Bieži

- ķermeņa masas palielināšanās
- galvassāpes
- elpceļu infekcija
- redzes traucējumi
- locītavu sāpes
- impotence
- asinis urīnā
- asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija)
- nejutīgums
- garšas sajūtas traucējumi

Retāk

- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts)
- gāzes
- miega traucējumi (bezmiegs)

Ļoti reti

- B12 vitamīna daudzuma samazināšanās asinīs
- ādas apsārtums
- nieze
- piepacelti un niezoši izsitumi (nātrene)

Nav zināmi

- aknu iekaisums (hepatīts)
- aknas nestrādā pietiekami labi (aknu enzīmu izmaiņas)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Glubrava

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Glubrava satur

- Aktīvās vielas ir pioglitazona un metformīna hidrohlorīds. Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, povidons (K30), kroskarmelozes nātrijs, magnija stearāts, hipromeloze, makrogols 8000, talks un titāna dioksīds (E171).

Glubrava ārējais izskats un iepakojums

Apvilkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, izliektas, ar iespaidumu „15/850” vienā pusē un „4833M” otrā pusē. Tās ir alumīnija/alumīnija blisteru iepakojumā pa 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 vai 180 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dānija.

Ražotājs:

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Īrija

Delpharm Novara S.r.l, Via Crosa, 86, I-28065 Cerano (NO), Itālija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

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

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

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

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

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France
Takeda France
Tél: +33 1 46 25 16 16

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

Lietuva
Takeda UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

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

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777

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

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

Polska
Takeda Polska 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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par glimepirīda/pioglitazona hidrohlorīda, metformīna/pioglitazona, pioglitazona *PADZ*, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (*RAĪ*) sniedza jaunu informāciju saistībā ar būtiskiem identificētiem un būtiskiem iespējamiem riskiem, kas uzskaitīti drošuma problēmu kopsavilkumā. Pašreizējā pārskata periodā sniegtie dati nesniedza jaunu informāciju tālākai risku mazināšanai, mīkstināšanai vai raksturošanai. Pamatojoties uz sniegtajiem datiem, apstiprinātā produkta informācijā minētie riska mazināšanas pasākumi uzskatīti par atbilstošiem uzskaitītajām ar drošumu saistītajām problēmām. Ņemot vērā datu uzkrāšanu kopš papildu riska mazināšanas pasākumu īstenošanas, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) piekrita *RAĪ* ierosinājumam atcelt papildu riska mazināšanas pasākumus. Rezultātā ir jāatjaunina nosacījumi vai ierobežojumi attiecībā uz drošu un efektīvu zāļu lietošanu, lai atceltu papildu riska mazināšanas pasākumus. Riska pārvaldības plāns (*RPP*) ir atjaunināts atbilstoši.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par glimepirīda/pioglitazona hidrohlorīdu, metformīnu/pioglitazonu, pioglitazonu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur glimepirīda/pioglitazona hidrohlorīdu, metformīnu/pioglitazonu, pioglitazonu, nemainās, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.