

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glubrava 15 mg/850 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 850 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Tablety sú bielej až sivobielej farby, podlhovasté, filmom obalené, označené „15/850“ na jednej strane a „4833M“ na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glubrava je určená na druhú líniu liečby dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu, najmä obéznych pacientov, ktorí nie sú schopní dosiahnuť dostatočnú kompenzáciu diabetu pri použití najvyššej tolerovanej dávky perorálnej monoterapie metformínom.

Po začatí liečby pioglitazónom má byť primeranosť odpovede pacientov posúdená po 3 – 6 mesiacoch (napr. zníženie HbA_{1c}). Pokiaľ u pacientov nebola dosiahnutá adekvátne odpoveď, liečba pioglitazónom má byť ukončená. Vzhľadom na potenciálne riziká pri dlhodobej liečbe, má byť potvrdené pretrvávanie dosiahnutého prínosu liečby pri nasledujúcich bežných kontrolách (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

Odporúčaná dávka Glubravu je 30 mg/deň pioglitazónu plus 1 700 mg/deň metformíniumchloridu. (Túto dávku je možné dosiahnuť jednou tabletou Glubravu 15 mg/850 mg užívanou dvakrát denne).

Titrácia dávky s pioglitazónom (pridanej k optimálnej dávke metformínu) sa má zväžiť skôr, ako pacient prejde na liečbu Glubravou.

V klinicky vhodných prípadoch je možné zväžiť priamy prechod z monoterapie metformínom na Glubravu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Vzhľadom na to, že metformín sa vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, starší pacienti užívajúci Glubravu musia mať pravidelne kontrolované renálne funkcie (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Lekári majú liečbu začať s najmenšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa

pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3 – 6 mesiacov.

Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2 – 3 denné dávky. Pred zvážením začiatku liečby metformínom u pacientov s GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Glubravu, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Pioglitazón
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Bez úpravy dávky. Maximálna denná dávka je 45 mg.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Počiatočná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Počiatočná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	

Porucha funkcie pečene

Glubrava sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Glubravu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety sa majú zapíť pohárom vody. Užívanie Glubravu s jedlom alebo krátko po jedle môže znížiť gastrointestinálne symptómy súvisiace s metformínom.

4.3 Kontraindikácie

Glubrava je kontraindikovaná u pacientov:

- S precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- So srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (NYHA štádium I až IV)
- S prebiehajúcou rakovinou močového mechúra alebo anamnézou rakoviny močového mechúra
- S nepreskúmanou makroskopickou hematúriou
- S akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu, ako sú srdcové zlyhanie alebo zlyhanie dýchania, nedávny infarkt myokardu, šok
- S poruchou funkcie pečene
- S akútnou intoxikáciou alkoholom, alkoholizmom
- S akýmkoľvek typom akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- S diabetickou prekómou
- So závažným zlyhaním obličiek (GFR < 30 ml/min)

- S akútnymi stavmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek, ako sú:
 - dehydratácia
 - závažná infekcia
 - šok
- Pri intravaskulárnom podaní jódových kontrastných látok (pozri časť 4.4)
- Pri dojčení (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s trojkombináciou pioglitazónu a iných perorálnych antidiabetík.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepe. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie Glubrava a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať Glubravu a vyhľadať okamžité lekárske ošetrovanie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. Zvláštna opatnosť sa má venovať prípadom, kedy môže dôjsť k poruche funkcie obličiek, napríklad na začiatku terapie antihypertenzívami alebo diuretikami a na začiatku liečby NSAID (nesteroidnými protizápalovými liekmi).

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Pioglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže viesť k exacerbácii alebo precipitácii srdcového zlyhania. V prípade liečby pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre vznik kongestívneho srdcového zlyhania (napr. predchádzajúci infarkt myokardu alebo symptomatická ischemická choroba srdca alebo starší pacienti), lekári majú začať s najnižšou dostupnou dávkou a postupne dávkou zvyšovať. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky srdcového zlyhania, zvýšenia hmotnosti alebo edému, najmä u osôb so zníženou srdcovou rezervou. U pacientov liečených pioglitazónom v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze boli hlásené postmarketingové prípady srdcového zlyhania. Keďže inzulín aj pioglitazón môžu viesť

k retencii tekutín, súbežné podanie inzulínu a Glubravu môže zvyšovať riziko vzniku opuchov. Postmarketingové prípady periférneho edému a srdcového zlyhania boli tiež hlásené u pacientov, ktorí užívali súbežne pioglitazón s nesteroidnými protizápalovými liekmi, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2. V prípade zhoršenia funkcie srdca sa musí Glubrava vysadiť.

U pacientov vo veku do 75 rokov s diabetom mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bola vykonaná štúdia s pioglitazónom sledujúca kardiovaskulárne dopady liečby. Pioglitazón alebo placebo boli pridané k už existujúcej antidiabetickej alebo kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Táto štúdia preukázala zvýšenie hlásení o srdcovom zlyhaní, ktoré však nevedlo k zvýšeniu mortality v tejto štúdii.

Starší pacienti

Kvôli zvýšenému nebezpečenstvu závažného srdcového zlyhania treba u starších pacientov zvážiť súbežné užívanie spolu s inzulínom.

S ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomenín a srdcového zlyhania) treba u starších osôb pred liečbou a počas nej dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Rakovina močového mechúra

Prípady karcinómu močového mechúra boli v meta-analýzách kontrolovaných klinických skúšaní hlásené častejšie v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %), než v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %), HR = 2,64 (95 % CI 1,11 – 6,31, p = 0,029). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia sledovanému lieku menšia než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinómu močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupine pioglitazónu a 2 prípady (0,02 %) v kontrolnej skupine. Epidemiologické štúdie tiež naznačovali mierne zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, avšak nie vo všetkých štúdiách sa identifikovalo štatisticky významné zvýšenie rizika.

Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyhodnotiť rizikové faktory rakoviny močového mechúra (medzi riziká patria vek, fajčenie v anamnéze, expozícia niektorým pracovným alebo chemoterapeutickým prípravkom, napr. cyklofosfamidu, alebo ak je pacient pred liečbou ožarovaný v oblasti panvy). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť akúkoľvek makroskopickú hematúriu.

Pri výskyte makroskopickej hematúrie alebo iných symptómov vyskytujúcich sa počas liečby, napr. dyzúrie alebo nutkania na močenie, majú pacienti bezodkladne kontaktovať svojho lekára.

Sledovanie funkcie pečene

Počas postmarketingového sledovania pioglitazónu sa opísali zriedkavé prípady zvýšených hladín pečeňových enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak priama súvislosť nebola potvrdená.

Z tohto dôvodu sa u pacientov liečených Glubravou odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou Glubravou u všetkých pacientov. Liečbu Glubravou nie je možné začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT > 2,5 x hornej hranice normy) alebo s akýmkoľvek inými príznakmi ochorenia pečene.

Po začatí liečby Glubravou sa odporúča kontrolovať hladiny pečeňových enzýmov v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby. Ak počas liečby Glubravou dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT na 3 x hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa majú čím skôr znovu skontrolovať. Ak hodnoty ALT zostanú > 3 x hornej hranice normy, liečbu je nutné ukončiť. V prípade rozvoja príznakov dysfunkcie pečene, ako je napr. nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, musia sa skontrolovať hladiny pečeňových enzýmov. O tom, či bude

pacient naďalej užívať Glubravu, rozhodne klinické zhodnotenie stavu a laboratórne vyšetrenia. Ak sa u pacienta zistí žltacka, liek je nutné vysadiť.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických skúšaníach s pioglitazónom sa pozorovalo na dávke závislé zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré mohlo nastať kvôli hromadeniu tuku a v niektorých prípadoch v spojení s retenciou tekutín.

V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti príznakom srdcového zlyhania, a preto sa má u pacientov starostlivo sledovať ich hmotnosť.

Hematológia

Počas liečby pioglitazónom sa pozorovalo mierne zníženie hladiny hemoglobínu (relatívne zníženie o 4 %) a hematokritu (relatívne zníženie o 4,1 %) v súlade s hemodilúciou. Podobné zmeny boli pozorované u pacientov liečených metformínom (relatívne zníženie hemoglobínu o 3 – 4 % a hematokritu o 3,6 – 4,1 %) v porovnávacích kontrolovaných skúšaníach s pioglitazónom.

Hypoglykémia

U pacientov liečených pioglitazónom v rámci dvojitej perorálnej liečby so sulfonylmočovinou existuje riziko vzniku hypoglykémie závislej od dávky, preto môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylmočoviny.

Poruchy zraku

Počas postmarketingového sledovania boli zaznamenané hlásenia vzniku alebo zhoršenia diabetického makulárneho edému so zníženou ostrosťou videnia v súvislosti s tiazolidíndiónmi, zahŕňajúc pioglitazón. U mnohých z týchto pacientov bol zaznamenaný súbežný periférny edém. Nie je zrejmé či je alebo nie je priama súvislosť medzi pioglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári predpisujúci liek musia venovať zvýšenú pozornosť prípadnému vzniku makulárneho edému ak pacienti uvádzajú poruchy ostrosti videnia; je treba zvážiť oftalmologické vyšetrenie.

Chirurgický zákrok

Keďže Glubrava obsahuje metformíniumchlorid, užívanie sa musí počas chirurgického zákroku pod celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestézou prerušiť. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia je potrebné prerušiť podávanie Glubravu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Syndróm polycystických vaječníkov

V dôsledku prehĺbenia účinku inzulínu môže liečba pioglitazónom viesť k obnoveniu ovulácie u pacientok so syndrómom polycystických ovárií. U týchto pacientok môže existovať riziko otehotnenia. Pacientky si musia byť vedomé rizika tehotenstva a ak si ho želajú alebo ak nastane, liečbu pioglitazónom je nutné ukončiť (pozri časť 4.6).

Iné

Zvýšený výskyt zlomenín u žien bol pozorovaný v súhrnnej analýze zlomenín ako nežiaducich reakcií z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických skúšaníach (pozri časť 4.8).

Vypočítaná incidencia zlomenín bola 1,9 fraktúr na 100 pacientorokov u žien liečených pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 pacientorokov u žien liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je tak 0,8 fraktúr na 100 pacientorokov používania.

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že zvýšené riziko zlomenín u mužov a žien je približne rovnaké. Pri dlhodobej liečbe pacientov pioglitazónom sa má zvážiť riziko zlomenín, (pozri časť 4.8).

Pioglitazón sa má užívať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov (napr. gemfibrozil) alebo induktorov (napr. rifampicín) cytochrómu P450 2C8. Glykemickú kompenzáciu je potrebné starostlivo monitorovať. Je potrebné tiež zvážiť úpravu dávky pioglitazónu v rámci odporúčaného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s Glubravou. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (pioglitazón a metformín).

Pioglitazón

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibítor cytochrómu P450 2C8) vedie k 3-násobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu. Keďže existuje možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich udalostí závislých na dávke, môže byť potrebné znížiť dávku pioglitazónu pri súbežnom podávaní s gemfibrozilom. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie pioglitazónu s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k 54 %-nému zníženiu AUC pioglitazónu. Pri súbežnom podávaní s rifampicínom môže byť potrebné zvýšiť dávku pioglitazónu. Glykémia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4).

Glukokortikoidy (systémové a lokálne použitie), beta-2-agonisty a diuretiká majú vlastnú hyperglykemickú účinnosť. Pacient musí byť o tomto informovaný a jeho hladina cukru v krvi musí byť častejšie kontrolovaná, a to hlavne na začiatku liečby. V prípade potreby sa má dávka antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

Je možné, že inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) znížia hladinu cukru v krvi. V prípade potreby sa má dávka antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón významne neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenpropionu a metformínu. V štúdiách vykonaných u človeka sa nezistila indukcia hlavných indukovateľných podtypov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* štúdiách sa nezistila inhibícia žiadneho podtypu cytochrómu P450. Interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami, napr. perorálne kontraceptíva, cyklosporín, blokátory kalciového kanála a inhibítory HMGCoA reductázy, sa nepredpokladajú.

Metformín

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch

hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa Glubrava musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín po ňom, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozri časti 4.2 a 4.4.

Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s Glubravou, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Katiónové lieky, ktoré sa vylučujú obličkovou tubulárnou sekréciou (napr. cimetidín), môžu interagovať s metformínom kvôli spoločnému obličkovému tubulárnemu systému prenosu. Štúdia prevedená na siedmych zdravých dobrovoľníkoch ukázala, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systematickú expozíciu metformínu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Z tohto dôvodu je potrebné dôkladné sledovanie regulácie glykémie, úprava dávky v rámci odporúčaného dávkovania a v prípade spoluužívania katiónových liekov eliminovaných obličkovou tubulárnou sekréciou sa majú zväžiť zmeny v liečbe diabetikov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Glubrava sa neodporúča ženám v reprodukčnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu. Ak si pacientka želá otehotnieť, liečba Glubravou sa musí prerušiť.

Gravidita

Pioglitazón

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pioglitazónu u gravidných žien. Štúdie pioglitazónu na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre človeka nie je známe.

Metformín

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití metformínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne účinky alebo nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Glubrava sa nemá používať počas tehotenstva. Ak k otehotneniu dôjde, liečba Glubravou sa musí prerušiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa pioglitazón a metformín vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie pioglitazónu a metformínu do mlieka laktujúcich potkanov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Glubrava je kontraindikovaná počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

V štúdiách fertility s pioglitazónom vykonaných na zvieratách nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie, impregnáciu alebo index fertility.

Pokiaľ bol metformín podávaný v dávkach dosahujúcich 600 mg/kg/deň, čo je približne trojnásobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre človeka v porovnaní s povrchom tela, fertilita samcov alebo samíc potkanov nebola ovplyvnená.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Glubrava nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí majú skúsenosti s poruchou videnia, majú byť varovaní pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vykonal sa klinické štúdie s tabletami Glubravy ako aj so súbežne používaným pioglitazónom a metformínom (pozri časť 5.1). Na začiatku terapie sa môžu objaviť bolesti brucha, hnačka, strata chuti do jedla, nevoľnosť a vracanie, tieto nežiaduce reakcie sú časté, ale v mnohých prípadoch sa vyriešia spontánne. Laktátová acidóza je závažný nežiaduci účinok, ktorý sa môže vyskytnúť veľmi zriedkavo (< 1/10 000) (pozri časť 4.4) a ďalšie nežiaduce reakcie ako sú zlomenina kosti, zvýšenie telesnej hmotnosti a opuch sa môžu vyskytnúť často ($\geq 1/100$ až < 1/10) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie hlásené v dvojito zaslepených štúdiách a postmarketingovom sledovaní sú zoradené v súlade s MedDRA podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Výskyt je definovaný nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až < 1/10); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (nie je možné stanoviť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej incidencie a v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	Pioglitazón	Metformín	Glubrava
Infekcie a nákazy			
infekcie horných dýchacích ciest	časté		časté
sínusitída	menej časté		menej časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
rakovina močového mechúra	menej časté		menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
anémia			časté
Poruchy imunitného systému			
precitlivenosť a alergické reakcie ¹	neznáme		neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy			
znížené		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	Pioglitazón	Metformín	Glubrava
vstrebávanie vitamínu B12 ²			
laktátová acidóza		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému			
hypestézia	časté		časté
nespavosť	menej časté		menej časté
bolesť hlavy			časté
poruchy chuti		časté	časté
Poruchy oka			
poruchy videnia ³	časté		časté
makulárny edém	neznáme		neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu⁴			
bolesti brucha		veľmi časté	veľmi časté
hnačka		veľmi časté	veľmi časté
flatulencia			menej časté
strata chuti do jedla		veľmi časté	veľmi časté
nevoľnosť		veľmi časté	veľmi časté
vracanie		veľmi časté	veľmi časté
Poruchy pečene a žlčových ciest			
hepatitída ⁵		neznáme	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
erytém		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
svrbenie		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
žihľavka		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
zlomenina kostí ⁶	časté		časté
artralgia			časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
hematúria			časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
erektilná dysfunkcia			časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
edém ⁷			časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
zvýšenie telesnej hmotnosti ⁸	časté		časté
zvýšená hladina alanínaminotransferázy ⁹	neznáme		neznáme

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	Pioglitazón	Metformín	Glubrava
abnormálne výsledky pečeňových testov ⁵		neznáme	neznáme

Popis vybraných nežiaducich účinkov

¹ Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivenosti u pacientov liečených pioglitazónom. Tieto reakcie zahŕňujú anafylaxiu, angioedém a žihľavku.

² Pri dlhodobom užívaní metformínu sa pozorovalo znížené vstrebávanie vitamínu B12 so znížením hladiny v plazme. Odporúča sa zváženie takejto etiológie v prípade, ak má pacient megaloblastickú anémiu.

³ Poruchy videnia boli pozorované hlavne na začiatku liečby a súviseli so zmenami hladiny glukózy v krvi, spôsobenými dočasnou zmenou turgoru a refrakčného indexu očných šošoviek.

⁴ Gastrointestinálne poruchy sa najčastejšie objavujú na začiatku terapie a v mnohých prípadoch sa vyriešia spontánne.

⁵ Ojedinelé hlásenia: abnormality pri vyšetreniach funkčnosti pečene alebo hepatitída, ktoré vymiznú po prerušení užívania metformínu.

⁶ Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduce príhody v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaniach kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka. Bol pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín u žien užívajúcich pioglitazón (2,6 %) v porovnaní s komparátorom (1,7 %). Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %).

V 3,5-ročnej štúdií PROactive došlo ku zlomeninám u 44/870 (5,1 %, 1,0 zlomenina na 100 pacientorokov) pacientok liečených pioglitazónom v porovnaní so zlomeninami u 23/905 (2,5 %, 0,5 zlomenín na 100 pacientorokov) pacientok liečených komparátorom. Pozorované zvýšené riziko zlomenín u žien liečených pioglitazónom je teda 0,5 zlomenín na 100 pacientorokov používania. U mužov liečených pioglitazónom (1,7 %) nebolo pozorované zvýšenie rizika zlomenín oproti komparátoru (2,1 %). Po uvedení lieku na trh boli hlásené zlomeniny kosti u mužov aj u žien (pozri časť 4.4).

⁷ V aktívnych porovnávacích kontrolovaných skúšaniach bol pozorovaný výskyt edémov u 6,3 % pacientov liečených metformínom a pioglitazónom, zatiaľ čo pridanie sulfonylmočoviny k liečbe metformínom malo za následok vznik edému u 2,2 % pacientov. Edémy boli mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovali ukončenie liečby.

⁸ V kontrolovaných skúšaniach s aktívnym komparátorom bol pri podávaní pioglitazónu ako monoterapie priemerný prírastok telesnej hmotnosti 2 – 3 kg za rok. V kombinovaných skúšaniach pioglitazónu pridávaného k metformínu bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 1,5 kg za rok.

⁹ V klinických skúšaniach s pioglitazónom bol výskyt zvýšenia ALT nad trojnásobok horného limitu normy rovnaký ako po placebe, ale nižší ako v porovnávacích skupinách s metformínom alebo sulfonylmočovinou. Priemerné hladiny pečeňových enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené.

V kontrolovaných klinických skúšaniach bol výskyt srdcového zlyhania pri liečbe pioglitazónom rovnaký ako pri placebe alebo v skupine liečenej metformínom alebo sulfonylmočovinou, ale bol zvýšený pri podávaní v kombinovanej liečbe s inzulínom. V štúdií s pacientmi s preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bol výskyt závažného srdcového zlyhania o 1,6 % vyšší s pioglitazónom ako s placebom, keď boli tieto pridané k liečbe zahŕňajúcej inzulín. V tejto štúdií to však nevedlo k zvýšeniu mortality. V tejto štúdií u pacientov liečených pioglitazónom a inzulínom vo

veku ≥ 65 rokov bolo vyššie percento so srdcovým zlyhaním v porovnaní s pacientmi, ktorí mali menej ako 65 rokov (9,7 % oproti 4 %). U pacientov liečených inzulínom bez pioglitazónu bol výskyt srdcového zlyhania 8,2 % vo veku ≥ 65 rokov oproti 4,0 % pacientov, ktorí boli mladší ako 65 rokov. Srdcové zlyhanie bolo pozorované pri podávaní pioglitazónu v praxi a častejšie, keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách pacienti užívali vyššie dávky pioglitazónu ako je najvyššia odporúčaná dávka 45 mg denne. Maximálna zaznamenaná dávka 120 mg/deň počas štyroch dní, potom 180 mg/deň počas siedmich dní bola bez akýchkoľvek príznakov.

Silné predávkovanie metformínom (alebo výskyt súčasných rizikových faktorov pre laktátovú acidózu) môžu viesť k laktátovej acidóze, ktorá je medicínsky naliehavou udalosťou a pacient musí byť hospitalizovaný.

Najúčinnejším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky používané pri diabete, kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD05.

Glubrava kombinuje dve antidiabetické liečivá so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie glykemickej kontroly u pacientov s diabetes mellitus 2. typu: pioglitazón, predstaviteľ tiazolidíndiovej skupiny a metformíniumchlorid, predstaviteľ skupiny biguanidov. Tiazolidíndióny účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie a biguanidy účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia endogénnej tvorby glukózy v pečeni.

Kombinácia pioglitazónu a metformínu

Tableta fixnej kombinácie dávok pioglitazónu 15 mg/metformínu 850 mg podávaná dvakrát denne (N = 201), pioglitazón v dávke 15 mg podávaný dvakrát denne (N = 189) a metformín v dávke 850 mg podávaný dvakrát denne (N = 210) boli hodnotené u pacientov s diabetes mellitus typu 2 s priemernou východnou hodnotou $HbA_{1c} \geq 9,5$ % v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií paralelných skupín. Predchádzajúca liečba antidiabetikami sa prerušila na 12 týždňov pred meraním východných (baseline) parametrov. Po 24 týždňoch liečby bol hlavný cieľový bod, odchýlka od východnej hladiny HbA_{1c} , -1,83 % v skupine pacientov užívajúcich kombináciu v porovnaní s -0,96 % v skupine s pioglitazónom ($p < 0,0001$) a -0,99 % v skupine s metformínom ($p < 0,0001$).

Bezpečnostný profil sledovaný v tejto štúdií odrážal známe nežiaduce účinky pozorované pri jednotlivých liekoch a neprinesol žiadne nové bezpečnostné otázky.

Pioglitazón

Účinky pioglitazónu sú pravdepodobne sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gamma receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), ktorá vedie k zvýšeniu citlivosti na inzulín v bunkách pečene,

tukového tkaniva a kostrového svalstva u zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vplyvom liečby pioglitazónom zlepšuje kontrola glykémie nalačno, aj po jedle. Lepšia kontrola glykémie je spojená so znížením plazmatických koncentrácií inzulínu nalačno, aj po jedle. Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvých 6 mesiacoch liečby), bolo predĺžené trvanie klinického skúšania porovnávajúceho monoterapiu pioglitazónom s monoterapiou gliklazidom na dva roky. Analýza podľa Kaplan-Meiera preukázala kratší čas do zlyhania liečby u pacientov liečených gliklazidom v porovnaní s pioglitazónom. Kontrola glykémie (definovaná ako $HbA_{1c} \leq 8,0\%$) sa po dvoch rokoch udržala u 69 % pacientov liečených pioglitazónom v porovnaní s 50 % pacientov liečených gliklazidom. V dvojročnej štúdií porovnávajúcej kombinované podávanie metformínu spolu s pioglitazónom alebo gliklazidom bola kontrola glykémie meraná ako priemerná zmena HbA_{1c} od počiatočnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v oboch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie HbA_{1c} menšie u pioglitazónu v porovnaní s gliklazidom.

V placebom kontrolovanom skúšaní boli pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek trojmesačnému obdobiu optimalizácie liečby inzulínom randomizovaní k liečbe pioglitazónom alebo placebom podávaným po dobu 12 mesiacov. Pacienti užívajúci pioglitazón mali priemerné zníženie HbA_{1c} o 0,45 % v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v podávaní samotného inzulínu a v skupine pacientov liečených pioglitazónom došlo ku zníženiu dávky inzulínu.

Analýza HOMA ukázala, že pioglitazón zlepšuje funkciu beta-buniek a rovnako zvyšuje senzitivitu na inzulín. Dvojročné klinické štúdie ukázali pretrvávanie tohto účinku.

V jednoročných klinických skúšaniach pioglitazón viedol ku štatisticky významnému zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní s počiatočným stavom.

Účinnosť pioglitazónu (45 mg v monoterapii verus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v krátkom skúšaní trvajúcom 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným nárastom telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, kým podiel extraabdominálneho tuku bol zvýšený. Zmeny distribúcie telového tuku účinkom pioglitazónu boli sprevádzané zlepšením inzulínovej senzitivity. Vo väčšine klinických skúšaní sa v porovnaní s placebom pozorovalo zníženie celkovej plazmatickej hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu s malým, ale klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu. Pri porovnaní s placebom, metformínom a gliklazidom v klinických skúšaniach trvajúcich až dva roky pioglitazón redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. V porovnaní s placebom pioglitazón štatisticky významne nezvýšil hladinu LDL cholesterolu, kým u metformínu a gliklazidu bolo pozorované jej zníženie. V 20-týždňovej štúdií pioglitazón redukoval hladinu triglyceridov nalačno a tiež zlepšil postprandiálnu hypertriglyceridémiu svojím účinkom na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v pečeni. Tieto účinky boli nezávislé od účinkov pioglitazónu na glykémiu a boli štatisticky významne odlišné od účinkov glibenklamidu.

V štúdií PROactive so sledovaním kardiovaskulárnych dopadov liečby bolo 5 238 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením randomizovaných k podávaniu pioglitazónu alebo placebo k už existujúcej antidiabetickej a kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Populácia štúdie mala vekový priemer 62 rokov; priemerné trvanie diabetu bolo 9,5 roka. Približne tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonylmočovinou. Vhodní pacienti museli mať jedno alebo viac z nasledovných ochorení: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánny kardiálny zákrok alebo bypass koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, ischemické ochorenie srdca alebo periférne arteriálne obštrukčné ochorenie. Takmer polovica pacientov mala už v minulosti infarkt myokardu a približne 20 % malo mozgovú príhodu. Približne polovica populácie štúdie spĺňala aspoň dve z kardiovaskulárnych vstupných kritérií. Takmer všetci (95 %) užívali kardiovaskulárne lieky (beta-blokátory, ACE-inhibitory, antagonisty angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála, nitráty, diuretiká, kyselina acetylsalicylová, statíny, fibráty).

Hoci štúdia zlyhala z hľadiska hlavného cieľového bodu, ktorým bola kombinácia mortality z rôznych príčin, nefatálneho infarktu myokardu, mozgovej príhody, akútneho koronárneho syndrómu, amputácie nohy, koronárnej revaskularizácie a revaskularizácie nohy, výsledky naznačujú, že neexistujú žiadne dlhodobé kardiovaskulárne problémy súvisiace s podávaním pioglitazónu. Avšak, výskyt edému, prírastku na hmotnosti a srdcového zlyhania sa zvýšil. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie mortality zo srdcového zlyhania.

Metformín

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami znižujúci ako bazálnu, tak aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiiu.

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

- znížením tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy
- miernym zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania glukózy a jej využitia
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu glykogénu v bunkách pôsobením na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu určitých typov membránových transportných mechanizmov pre glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí, nezávisle od ovplyvnenia glykémie, pôsobí metformín priaznivo na metabolizmus lipidov. To bolo dokázané pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladinu celkového cholesterolu, hladinu LDLc a hladiny triglyceridov.

Prospektívna randomizovaná (UKPDS) štúdia potvrdila dlhodobý prínos intenzívnej kontroly cukru v krvi u diabetu mellitus 2. typu. Analýza výsledkov obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika komplikácií súvisiacich s diabetom u skupiny s metformínom (29,8 udalostí/1 000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 udalostí/1 000 pacientorokov), $p = 0,0023$ a oproti skupinám s kombinovanou sulfonylmočovinou a s monoterapiou inzulínom (40,1 udalostí/1 000 pacientorokov), $p = 0,0034$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiaceho s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1 000 pacientorokov, $p = 0,017$
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientorokov ($p = 0,011$) a oproti skupinám s kombinovanou sulfonylmočovinou a s monoterapiou inzulínom 18,9 udalostí/1 000 pacientorokov ($p = 0,021$)
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 pacientorokov ($p = 0,01$).

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Glubravu s ohľadom na všetky vekové podskupiny pediatrickej populácie s diabetom mellitus 2. typu. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Glubrava

Bioekvivalentné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ukázali, že Glubrava bola biologicky ekvivalentná voči dávkam pioglitazónu a metformínu podaným ako samostatné tablety.

Jedlo nemalo žiadny účinok na hodnoty AUC a C_{\max} pioglitazónu, keď sa Glubrava podávala zdravým dobrovoľníkom. Avšak, v prípade užitia metformínu s jedlom bola hodnota AUC a C_{\max} nižšia (13 % oproti 28 %). T_{\max} bol jedlom posunutý o približne 1,9 h pri pioglitazóne a o 0,8 h pri metformíne.

Nasledujúce údaje zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv Glubravy.

Pioglitazón

Absorpcia

Pioglitazón sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie nezmeneného pioglitazónu v plazme sa obyčajne dosiahnu 2 hodiny po jeho podaní. V dávkovacom intervale 2 – 60 mg sa zistilo proporcionálne zvyšovanie koncentrácie liečiva v plazme v závislosti od veľkosti podanej dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4 – 7 dňoch podávania lieku. Opakované podávanie lieku nevedie ku kumulácii liečiva ani jeho metabolitov. Príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie liečiva. Absolútna biologická dostupnosť pioglitazónu je vyššia ako 80 %.

Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem pioglitazónu u ľudí je 0,25 l/kg.

Pioglitazón a všetky jeho aktívne metabolity sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny (> 99 %).

Biotransformácia

Pioglitazón sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni hydroxyláciou alifatických metylénových skupín, k čomu dochádza prevažne prostredníctvom cytochrómov P450 2C8, hoci v malom rozsahu sa týchto procesov môžu zúčastniť aj iné izoformy. Tri zo šiestich identifikovaných metabolitov sú aktívne (M-II, M-III a M-IV). Ak vezmeme do úvahy aktivitu, koncentrácie a väzbu na plazmatické bielkoviny, pioglitazón a metabolit M-III majú rovnakú účinnosť. Príspevok metabolitu M-IV k účinnosti je približne trojnásobný v porovnaní s pioglitazónom, kým aktivita metabolitu M-II je minimálna.

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázalo, že by pioglitazón inhiboval niektorý podtyp cytochrómu P450. U ľudí sa nedokázala indukcia hlavných indukovateľných izoenzýmov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumónu a metformínu. Súbežné podávanie pioglitazónu s gemfibrozilom (inhibitor cytochrómu P450 2C8) alebo s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k zvýšeniu resp. zníženiu plazmatickej koncentrácie pioglitazónu (pozri časť 4.5).

Eliminácia

U ľudí sa po perorálnom podaní izotopom značeného pioglitazónu zachytila vyššia úroveň rádioaktivity v stolici (55 %) a nižšia úroveň v moči (45 %). U zvierat je možné stanoviť v moči alebo v stolici len malé množstvo nezmeneného pioglitazónu. U človeka je priemerný polčas eliminácie nezmeneného pioglitazónu z plazmy 5 – 6 hodín a jeho aktívnych metabolitov 16 – 23 hodín.

Linearita/nelinearita

Štúdie s jednorázovou dávkou poukazujú na lineárnu farmakokinetiku v rozsahu terapeutickej dávky.

Starší pacienti

U 65-ročných a starších osôb je farmakokinetika pioglitazónu v rovnovážnom stave podobná ako u mladých osôb.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšie plazmatické koncentrácie pioglitazónu a jeho metabolitov ako osoby s normálnou funkciou obličiek, hoci hodnota perorálneho klirensu východiskovej nemetabolizovanej látky je podobná. Z tohto dôvodu sa nemení koncentrácia voľného (neviazaného) pioglitazónu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Celková plazmatická koncentrácia pioglitazónu sa mení iba pri zväčšení distribučného objemu. Z tohto dôvodu je vlastný klirens znížený spolu s vyšším podielom voľnej frakcie pioglitazónu.

Metformín

Absorpcia

Po perorálnom podaní metformínu sa t_{max} dosiahne za 2,5 h. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50 – 60 %. Po perorálnom podaní bola neabsorbovaná frakcia v stolici 20 – 30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturovateľná a je neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie počas 24 – 48 h a sú obvykle menšie než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických skúšaní nepresiahli maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{max}) 4 µg/ml ani pri maximálnych dávkach.

Podanie s jedlom znižuje rozsah a mierne predlžuje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola pozorovaná o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % zníženie v AUC a 35-minútové predĺženie času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie. Klinický význam tohto zníženia nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálne hladiny v krvi sú nižšie ako maximálne hladiny v plazme a objavujú sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny distribučný kompartment. Stredný V_d je v rozsahu medzi 63 – 276 l.

Biotransformácia

Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klirens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zrejmy konečný eliminačný polčas približne 6,5 h. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klirens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

Linearita/nelinearita

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu saturovateľná a je neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu nie je lineárna.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovanou Glubravou. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným pioglitazónom alebo metformínom.

Pioglitazón

V toxikologických štúdiách sa po opakovanom podávaní pioglitazónu myšiam, potkanom, psom a opiciam jednotne pozorovalo zvýšenie objemu plazmy spojené s hemodilúciou, anémiou a reverzibilnou excentrickou hypertrofiou srdca. Okrem toho sa zistilo zvýšené ukladanie tuku a infiltrácia. Tieto nálezy boli pozorované u všetkých druhov pri plazmatických koncentráciách ≤ 4 -násobok expozície voči lieku v klinickej praxi. V štúdiách na zvieratách sa zistilo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať účinku pioglitazónu na zníženie hyperinzulinémie u matky a zvýšenie inzulínovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu.

V početných *in vitro* aj *in vivo* štúdiách skúmajúcich genotoxický potenciál sa táto vlastnosť u pioglitazónu nepotvrdila. U potkanov dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 2 roky sa pozoroval zvýšený výskyt hyperplázie (u samcov a samíc) a nádorov močového mechúra (u samcov).

Vznik a prítomnosť močových kameňov s následným podráždením a hyperpláziou boli stanovené ako fyziologický základ pre pozorovanie tumorogénnej odpovede u samčích potkanov. 24-mesačná štúdia zameraná na mechanizmus účinku u samčích potkanov preukázala, že podávanie pioglitazónu vplýva na zvýšený výskyt hyperplastických zmien v močovom mechúre. Diétna acidifikácia výrazne znížila, ale neodstránila výskyt nádorov. Prítomnosť mikrokryštálov zhoršil hyperplastickú odpoveď, ale nebol považovaný za primárnu príčinu hyperplastických zmien. Vplyv na ľudí, vzhľadom na tumorogénnu odpoveď u samcov potkanov, nemožno vylúčiť.

U myší oboch pohlaví sa nepozorovala žiadna tumorogénna odpoveď na pioglitazón. Hyperplázia močového mechúra sa nezistila u psov ani u opíc dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 12 mesiacov.

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) viedla liečba ďalšími dvoma tiazolidíndiónmi k zvýšenej početnosti nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

Metformín

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Povidón (K30)
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát

Film tablety

Hypromelóza
Makrogol 8000
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie..

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistre.

Balenie po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 a 180 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. decembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. novembra 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Írsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o- bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Glubrava 15 mg/850 mg filmom obalené tablety

pioglitazón/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 850 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

14 tabliet

28 tabliet

30 tabliet

50 tabliet

56 tabliet

60 tabliet

90 tabliet

98 tabliet

180 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Glubrava 15 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH
ALEBO STRIPOCH**

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Glubrava 15 mg/850 mg tablety

pioglitazón/metformíniumchlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

SKRATKY PRE DNI V TÝŽDNI PRE BALENIE PODĽA KALENDÁRNYCH DNÍ:

Po 1	Po 2
Ut 1	Ut 2
St 1	St 2
Št 1	Št 2
Pi 1	Pi 2
So 1	So 2
Ne 1	Ne 2

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Glubrava 15 mg/850 mg filmom obalené tablety pioglitazón/metformíniumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Glubrava a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Glubravu
3. Ako užívať Glubravu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Glubravu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Glubrava a na čo sa používa

Glubrava obsahuje pioglitazón a metformín, čo sú antidiabetiká používané na reguláciu hladiny cukru vo vašej krvi.

Používa sa na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca podávanie inzulínu) u dospelých, ak liečba samotným metformínom nie je dostatočná. Cukrovka 2. typu sa obvyčajne objavuje v dospelom veku, najmä ako dôsledok nadváhy a keď telo neprodukuje dostatok inzulínu (hormónu, ktorý kontroluje hladinu cukru v krvi) alebo nedokáže účinne využiť inzulín, ktorý vyprodukuje.

Glubrava pomáha regulovať hladinu cukru vo vašej krvi, ak máte cukrovku 2. typu tým, že váš organizmus lepšie využíva inzulín, ktorý sa v ňom tvorí. Pokiaľ sa vám po 3 až 6 mesiacoch od začatia užívania Glubravu hladina cukru neupraví, liečba musí byť ukončená.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Glubravu

Neužívajte Glubravu

- ak ste alergický na pioglitazón, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte srdcové zlyhanie alebo mali srdcové zlyhanie v minulosti.
- ak ste v poslednom čase prekonali srdcový infarkt, máte určité problémy s obehovým systémom vrátane šoku, alebo ťažkosti s dýchaním.
- ak máte ochorenie pečene.
- v prípade nadmernej konzumácie alkoholu (buď denne alebo z času na čas).
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri časť „Riziko laktátovej acidózy“) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu;
- ak máte alebo ste mali rakovinu močového mechúra.

- ak sa vo vašom moči vyskytuje krv, ktorú váš lekár nevyšetril.
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak máte závažnú infekciu alebo ste dehydrovaný/á.
- ak plánujete absolvovať určité RTG vyšetrenie s kontrastnou látkou, poraďte sa so svojím lekárom, pretože musíte na určitú dobu pred a po vyšetrení prestať užívať Glubravu.
- ak dojdíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete užívať Glubravu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika (tiež pozri časť 4).

- ak máte problémy so srdcom. U niektorých pacientov s dlhotrvajúcim diabetes mellitus 2. typu a srdcovou poruchou alebo predchádzajúcou mozgovou príhodou, ktorí boli liečení pioglitazónom a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné namáhavé dýchanie alebo prudké zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokalizovaný opuch (edém).
- ak trpíte zadržiavaním vody (retencia tekutín) alebo máte problémy so srdcovým zlyhaním, najmä ak máte viac ako 75 rokov. V prípade, že užívate protizápalové lieky, ktoré môžu tiež spôsobiť zadržiavanie tekutín a opuchy, oznámte to svojmu lekárovi.
- ak máte špeciálny diabetický druh ochorenia zraku s názvom makulárny edém (opuch zadnej časti oka), poraďte sa so svojím lekárom, ak spozorujete akékoľvek zmeny videnia.
- ak máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko otehotnenia, pretože počas užívania Glubravu môžete opakovane ovulovať. Ak sa vás to týka, použite vhodnú antikoncepciu, aby ste predišli možnému neplánovanému tehotenstvu.
- ak máte problémy s pečeňou. Predtým ako začnete užívať Glubravu, bude vám odobratá vzorka krvi kvôli kontrole funkcie vašej pečene. Toto sa môže opakovať v pravidelných intervaloch. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú príznaky poukazujúce na problémy s pečeňou (ako sú nevoľnosť bez vysvetlenia, vracanie, bolesť brucha, únava, strata chuti do jedla a/alebo tmavý moč), bude vám skontrolovaná funkcia pečene.

Môže tiež dôjsť k poklesu počtu krviniek (anémii).

Váš lekár môže vykonávať krvné testy na sledovanie počtu krviniek a funkcie pečene.

Riziko laktátovej acidózy

Glubrava môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcim hladovaním alebo požívaním alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie). Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Krátkodobo prestaňte užívať Glubrava, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Okamžite prestaňte užívať Glubrava a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Počas liečby liekom Glubrava váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Glubrava. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Glubrava.

Hypoglykémia

Ak užívate Glubravu s ďalšími liekmi na cukrovku, je viac pravdepodobné, že hladina cukru vo vašej krvi klesne pod normálnu hodnotu (hypoglykémia). Ak sa u vás vyskytnú príznaky hypoglykémie ako sú slabosť, závrat, zvýšené potenie, rýchly tep srdca, poruchy videnia alebo ťažkosti s koncentráciou, užite malé množstvo cukru na zvýšenie hladiny cukru v krvi. Ak si nie ste istí, ako rozpoznať takúto situáciu, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárniko ohľadne ďalších informácií. Odporúča sa, aby ste so sebou nosili kúsky cukru, sladkosti, keksy alebo sladkú ovocnú šťavu.

Hladinu cukru v krvi alebo moči je potrebné pravidelne kontrolovať.

Zlomeniny

Bol zaznamenaný vyšší počet zlomenín u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali pioglitazón. Túto skutočnosť bude váš lekár pri liečbe cukrovky brať do úvahy.

Deti a dospelávajúci

Neodporúča sa používať u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Glubrava

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Glubravu pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Glubravou.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetřili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Glubravu. Je to preto, že niektoré lieky môžu oslabiť alebo posilniť pôsobenie Glubravu na hladinu cukru v krvi.

Nasledujúce lieky môžu posilniť pôsobenie Glubravu na zníženie hladiny cukru v krvi. Môže to viesť k riziku hypoglykémie (nízkej hladiny krvného cukru):

- gemfibrozil (na zníženie vysokej hladiny cholesterolu)
- inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonisty receptora angiotenzínu II (na liečbu vysokého krvného tlaku)
- cimetidín (na zníženie žalúdočnej kyseliny)

Nasledujúce lieky môžu oslabiť pôsobenie Glubravu na zníženie hladiny cukru v krvi. Môže to viesť k riziku hyperglykémie (vysokej hladiny krvného cukru):

- rifampicín (na liečbu tuberkulózy a iných infekcií)
- glukokortikoidy (na liečbu alergií a zápalov)
- beta-2-agonisty (na liečbu astmy)
- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká na liečbu vysokého krvného tlaku)

Lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidné protizápalové lieky a inhibítory COX 2, ako napríklad ibuprofén a celecoxib).

Glubrava a alkohol

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Glubravu, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Riziko laktátovej acidózy“).

Tehotenstvo a dojčenie

- oznámte svoju lekárovi ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Tento liek nesmiete používať v tehotenstve. Ak plánujete otehotnieť, lekár vám odporučí prerušiť užívanie tohto lieku.
- neužívajte tento liek, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť (pozri časť „Neužívajte Glubravu“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ale buďte opatrný, ak zaznamenáte poruchu videnia.

Glubrava obsahuje sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Glubravu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta užívaná dvakrát denne. V prípade potreby vám lekár môže odporučiť iné dávkovanie. Ak máte zníženú funkciu obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku, ktorú bude možno potrebné podávať ako rôzne tablety pioglatizónu a metformínu. Tablety sa majú zapíť pohárom vody. Odporúča sa užívanie s jedlom alebo tesne po jedle, čím sa znižuje možnosť žalúdočných a brušných problémov.

Ak dodržiavate špeciálnu diétu pre cukrovku, pokračujte v nej aj počas liečby Glubravou.

Vášu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Váš lekár vám počas liečby Glubravou bude pravidelne vyšetrovať krv. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene. Minimálne raz ročne (v prípade starších osôb alebo problémov s obličkami častejšie) vám váš lekár skontroluje, či vaše obličky fungujú normálne.

Ak užijete viac Glubravu, ako máte

Ak náhodou užijete nadmerný počet tabliet, alebo ak niekto iný, prípadne dieťa, užije váš liek, okamžite vyhľadajte pomoc lekára alebo lekárnika. Hladina cukru vo vašej krvi môže klesnúť pod normálnu hodnotu, a môže byť zvýšená požitím cukru. Odporúča sa preto nosiť so sebou kocky cukru, sladkosti, sušienky alebo sladkú ovocnú šťavu.

Ak zabudnete užiť Glubravu

Užívajte Glubravu denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, vynechajte zabudnutú dávku a užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Glubravu

Glubrava sa má užívať každý deň, aby účinkovala správne. Ak prestanete Glubravu užívať, hladina cukru vo vašej krvi sa môže zvýšiť. Pred ukončením liečby sa poraďte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Pacienti konkrétne pociťovali nasledujúce vážne vedľajšie účinky:

Glubrava môže spôsobiť veľmi zriedkavý (môže postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb), ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Glubrava a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.

U pacientov užívajúcich Glubravu bol zaznamenaný menej častý výskyt rakoviny močového mechúra (môže postihovať menej ako 1 z 100 osôb). Medzi prejavy a príznaky patria krv v moči, pálenie pri močení alebo náhle nutkanie na močenie. Ak máte niektoré z týchto príznakov, kontaktujte čo najskôr svojho lekára.

U pacientov, ktorí užívali Glubravu v kombinácii s inzulínom, sa často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb) vyskytoval miestny opuch (edém). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok, kontaktujte čo najskôr svojho lekára.

U žien užívajúcich Glubravu boli často hlásené (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb) zlomeniny kostí a taktiež u mužov užívajúcich Glubravu (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

U pacientov užívajúcich Glubravu bol taktiež zaznamenaný výskyt neostrého videnia v dôsledku opuchu (alebo tekutiny) v zadnej časti oka (makulárny edém) (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). Pri prvom objavení sa tohto príznaku kontaktujte čo najskôr svojho lekára. Ak už máte nejasné videnie a príznaky sa zhoršili, tiež sa poraďte čím skôr so svojim lekárom.

U pacientov užívajúcich Glubravu boli hlásené alergické reakcie s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). Ak máte závažnú alergickú reakciu, vrátane žihľavky a opuchu tváre, perí, jazyka alebo hrdla, ktoré môžu sťažiť dýchanie alebo prehĺtanie, prerušte užívanie tohto lieku a oznámte to okamžite svojmu lekárovi.

U niektorých pacientov užívajúcich Glubravu sa vyskytli nasledovné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť brucha
- nevoľnosť (nausea)
- vracanie
- hnačka
- strata chuti do jedla

Časté

- zvýšenie telesnej hmotnosti
- bolesť hlavy
- infekcie dýchacej sústavy
- porucha videnia
- bolesť kĺbov
- impotencia
- krv v moči
- zníženie počtu krviniek (anémia)
- znížená citlivosť
- poruchy chuti

Menej časté

- zápal prínosových dutín (sínusitída)

- nafukovanie
- nespavosť (insomnia)

Veľmi zriedkavé

- zníženie hladiny vitamínu B₁₂ v krvi
- začervenanie kože
- svrbenie kože
- vystúpená a svrbivá vyrážka (žihľavka)

Neznáme

- zápal pečene (hepatitída)
- pečeň nefunguje tak, ako by mala (zmeny v enzýmoch pečene)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Glubravu

Tento liek uchovávajúajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Glubrava obsahuje

- Liečivá sú pioglitazón a metformíniumchlorid. Každá tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 850 mg metformíniumchloridu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, povidón (K30), sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát, hypromelóza, makrogol 8000, mastenec a oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Glubrava a obsah balenia

Filmom obalené tablety (tablety) sú bielej až sivobielej farby, podlhovasté, vypuklé s označením „15/850“ na jednej strane a „4833M“ na strane druhej. Sú dodávané v hliníkových/hliníkových blistroch v baleniach po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 alebo 180 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda UAB

Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: +49 (0) 0800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

info@takeda.ee

Norge

Takeda AS

Tlf: +47 6676 3030

infonorge@takeda.com

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε

Τηλ: +30 210 6387800

gr.info@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43(0)800 20 80 50

España

Takeda Farmacéutica España S.A.

Tel: +34 917 90 42 22

spain@takeda.com

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

France

Takeda France SAS

Tél: +33 1 40 67 33 00

medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal, Lda.

Tel: + 351 21 120 1457

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o

Tel: +385 1 377 88 96

România

Takeda Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.