

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glubrava 15 mg/850 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride) en 850 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

De tabletten zijn wit tot gebroken wit, langwerpig, filmomhuld, voorzien van de opdruk '15/850' aan één zijde en '4833M' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glubrava is bestemd als tweedelijsbehandeling van volwassen patiënten met type 2 diabetes mellitus, voornamelijk patiënten met overgewicht bij wie, ondanks behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine, de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

Na start van de behandeling met pioglitazon moet de werkzaamheid ervan (bijvoorbeeld reductie in HbA_{1c}) binnen 3 tot 6 maanden worden geëvalueerd. Bij patiënten die onvoldoende reageren, moet de behandeling worden gestaakt. Vanwege de mogelijke risico's bij langdurig gebruik moet de voorschrijver tijdens regelmatige vervolgafspraken opnieuw vaststellen of de patiënt nog baat heeft bij de behandeling met pioglitazon (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR $\geq$ 90 ml/min)

De aanbevolen dosering Glubrava is 30 mg/dag pioglitazon plus 1700 mg/dag metforminehydrochloride (deze dosering is haalbaar met één tablet Glubrava 15 mg/850 mg tweemaal per dag).

Titratie van de dosering pioglitazon (toegevoegd aan de optimale dosis metformine) kan overwogen worden voordat de patiënt naar Glubrava overschakelt.

Indien klinisch relevant, kan een directe overschakeling van metformine monotherapie naar Glubrava worden overwogen.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Omdat metformine uitgescheiden wordt via de nier en oudere patiënten vaak een verminderde nierfunctie hebben, dient de nierfunctie van oudere patiënten die Glubrava gebruiken regelmatig gecontroleerd te worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Artsen moeten de behandeling beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk verhogen, vooral wanneer pioglitazon wordt gebruikt in combinatie met insuline (zie rubriek 4.4 Vochtretentie en hartfalen).

Verminderde nierfunctie

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

De maximale dagdosis voor metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met $GFR < 60$ ml/min. Als er geen geschikte sterkte van Glubrava beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

GFR ml/min	Metformine	Pioglitazon
60-89	Maximale dagdosis is 3.000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Geen dosisaanpassing Maximale dagelijkse dosis bedraagt 45 mg.
45-59	Maximale dagdosis is 2.000 mg De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	
30-44	Maximale dagdosis is 1.000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	
< 30	Metformine is gecontraïndiceerd	

Verminderde leverfunctie

Glubrava dient niet te worden gebruikt bij patiënten met verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Glubrava bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Tabletten moeten worden doorgeslikt met een glas water. Door Glubrava tijdens of net na de maaltijd in te nemen, kunnen gastro-intestinale klachten die samenhangen met metformine worden verminderd.

4.3 Contra-indicaties

Glubrava is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- hartfalen of voorgeschiedenis van hartfalen (NYHA klasse I tot IV)
- actieve blaaskanker of een voorgeschiedenis van blaaskanker
- niet-onderzochte, macroscopische hematurie
- acute of chronische ziekte die weefselhypoxie kan veroorzaken, zoals hartfalen of pulmonaal falen, recent hartinfarct, shock
- verminderde leverfunctie
- acute alcoholvergiftiging, alcoholisme
- alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose)
- diabetisch precoma
- ernstig nierfalen ($GFR < 30$ ml/min)

- acute aandoeningen die de nierfunctie zouden kunnen veranderen, zoals:
 - uitdroging
 - ernstige infectie
 - shock
- intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubriek 4.4)
- borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is geen klinische ervaring met pioglitazon in triple-combinatietherapie met andere orale antidiabetische geneesmiddelen.

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient Glubrava tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en niet-steroïdale ontstekingsremmers [NSAIDs]) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van Glubrava en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH ($< 7,35$), een verhoogde plasmalactaatspiegel (> 5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met $GFR < 30$ ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Een verminderde nierfunctie komt vaak voor bij ouderen en is asymptomatisch. Speciale aandacht is geboden in situaties waarin nierfunctiestoornissen kunnen optreden, bijvoorbeeld bij de start van antihypertensieve of diuretische therapie en bij aanvang van behandeling met een NSAID.

Vochtretentie en hartfalen

Pioglitazon kan vochtretentie veroorzaken, wat hartfalen kan verergeren of bespoedigen. Wanneer patiënten behandeld worden die minstens één risicofactor hebben voor de ontwikkeling van congestief hartfalen (bijvoorbeeld een eerder hartinfarct of symptomatisch coronair lijden of bij ouderen), zouden artsen moeten beginnen met de laagst beschikbare dosis en de dosis geleidelijk moeten opvoeren. Patiënten dienen te worden gevolgd op klachten en symptomen van hartfalen, gewichtstoename of oedeem, zeker patiënten met een verminderde cardiale reserve. Er zijn post-marketing gevallen van hartfalen gerapporteerd bij gebruik van pioglitazon in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen. Aangezien insuline en pioglitazon beide zijn geassocieerd met vochtretentie, kan gelijktijdige toediening van insuline en Glubrava het risico op oedeem vergroten.

Post-marketing gevallen van perifeer oedeem en hartfalen werden eveneens gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig pioglitazon en niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen gebruikten, met inbegrip van selectieve COX-2-remmers. Glubrava dient te worden gestaakt als er verslechtering in de cardiale status optreedt.

Een onderzoek naar de cardiovasculaire gevolgen van pioglitazon werd uitgevoerd bij patiënten jonger dan 75 jaar, met type 2 diabetes mellitus en een reeds bestaande ernstige macrovasculaire aandoening. Pioglitazon of placebo werd toegevoegd aan de bestaande antidiabetica en cardiovasculaire therapie gedurende maximaal 3,5 jaar. Deze studie liet een toename zien van de meldingen van hartfalen, hoewel dit niet leidde tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek.

Ouderen

Gebruik in combinatie met insuline moet bij ouderen met voorzichtigheid worden overwogen vanwege een verhoogd risico op ernstig hartfalen.

Met het oog op leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, breuken en hartfalen) moet de balans van voordelen en risico's zorgvuldig worden overwogen, zowel vóór als tijdens de behandeling bij ouderen.

Blaaskanker

In een meta-analyse van gecontroleerde klinische studies met pioglitazon werd blaaskanker vaker gerapporteerd in de pioglitazongroep (19 gevallen onder 12.506 patiënten, 0,15%) dan in de controlegroep (7 gevallen onder 10.212 patiënten, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029). Na uitsluiting van alle patiënten die, ten tijde van de diagnose blaaskanker, minder dan één jaar aan de studiemedicatie waren blootgesteld, bleven er nog 7 patiënten met blaaskanker (0,06%) in de pioglitazongroep over en 2 patiënten (0,02%) in de controlegroep.

Epidemiologische studies wezen ook op een licht verhoogd risico op blaaskanker bij patiënten met diabetes mellitus die behandeld werden met pioglitazon, hoewel niet uit alle studies een statistisch significant verhoogd risico bleek.

Risicofactoren voor blaaskanker moeten worden beoordeeld voor het opstarten van een behandeling met pioglitazon (risico's zijn leeftijd, voorgeschiedenis van roken, blootstelling aan een aantal beroeps- of chemotherapeutische middelen zoals cyclofosfamide, of eerdere behandeling met bestraling in het bekkengebied). Elke macroscopische hematurie moet worden onderzocht alvorens behandeling met pioglitazon te starten.

Patiënten moeten worden geadviseerd onmiddellijk contact op te nemen met hun arts als macroscopische hematurie of andere symptomen zoals dysurie of urinaire urgentie zich tijdens de behandeling ontwikkelen.

Controle van leverfuncties

In zeldzame gevallen zijn verhoogde leverenzymen en hepatocellulaire disfunctie gerapporteerd tijdens post-marketing ervaring met pioglitazon (zie rubriek 4.8). Alhoewel er in zeer zeldzame gevallen een fatale afloop is gemeld, is een oorzakelijk verband niet aangetoond.

Het wordt daarom aanbevolen dat bij patiënten die behandeld worden met Glubrava periodieke controle van leverenzymen plaatsvindt. Leverenzymen dienen te worden gecontroleerd voor aanvang van behandeling met Glubrava bij alle patiënten. Behandeling met Glubrava dient niet te worden gestart bij patiënten met verhoogde uitgangswaarden van leverenzymen (ALAT > 2,5 maal bovengrens van normaalwaarde) of met andere aanwijzingen voor een leveraandoening.

Na aanvang van behandeling met Glubrava wordt aanbevolen om op basis van een klinische beoordeling regelmatig leverenzymen te controleren. Als ALAT-waarden tijdens behandeling met Glubrava zijn verhoogd tot 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde, dient bepaling van de leverenzymen zo snel mogelijk herhaald te worden. Als ALAT-waarden boven 3 maal de bovengrens

van de normaalwaarde blijven, dient behandeling te worden gestaakt. Als patiënten symptomen ontwikkelen die leverdisfunctie doen vermoeden, waaronder onverklaarde misselijkheid, braken, buikpijn, moeheid, anorexie en/of donkere urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd. De beslissing om behandeling van de patiënt met Glubrava voort te zetten dient plaats te vinden op basis van een klinische beoordeling in afwachting van laboratoriumuitslagen. Als geelzucht wordt waargenomen dient de behandeling met het geneesmiddel te worden gestaakt.

Gewichtstoename

In klinische studies met pioglitazon werd dosisgerelateerde gewichtstoename aangetoond, die te wijten kan zijn aan een opstapeling van vet en in sommige gevallen geassocieerd kan zijn met vochtretentie. In sommige gevallen kan gewichtsvermeerdering een symptoom zijn van hartfalen; daarom dient het gewicht nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Hematologie

Tijdens therapie met pioglitazon was er een kleine afname in de gemiddelde hemoglobinewaarde (4% relatieve afname) en hematocriet (4,1% relatieve afname), die consistent was met hemodilutie. Soortgelijke veranderingen werden gezien bij patiënten behandeld met metformine (hemoglobinewaarde 3-4% en hematocriet 3,6-4,1% relatieve afname) in vergelijkende, gecontroleerde studies met pioglitazon.

Hypoglykemie

Patiënten die pioglitazon in een dubbele orale therapie met een sulfonylureumderivaat ontvangen, lopen risico op een dosisgerelateerde hypoglykemie, en het kan dan noodzakelijk zijn de dosis sulfonylureumderivaat te verlagen.

Oogaandoeningen

Post-marketing meldingen van nieuw ontstaan of verslechterend diabetisch macula-oedeem met afname van de gezichtsscherpte zijn gerapporteerd voor thiazolinedinedionen, waaronder pioglitazon. Veel van deze patiënten meldden gelijktijdig perifeer oedeem. Het is onduidelijk of er wel of niet een directe relatie bestaat tussen pioglitazon en macula-oedeem, maar voorschrijvers dienen alert te zijn op de mogelijkheid van macula-oedeem indien patiënten stoornissen in de gezichtsscherpte melden: een geschikte oftalmologische verwijzing dient overwogen te worden.

Chirurgische ingrepen

Omdat Glubrava metforminehydrochloride bevat, moet de behandeling worden gestaakt wanneer een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie plaatsvindt. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactatacidose als gevolg. Glubrava dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Polycysteus ovariumsyndroom

Als gevolg van de versterking van de werking van insuline, kan behandeling met pioglitazon er bij patiënten met polycysteus ovariumsyndroom toe leiden dat er weer een ovulatie optreedt. Bij deze patiënten bestaat de kans om zwanger te raken. Patiënten dienen op de hoogte te zijn van de kans op

zwangerschap en als een patiënt zwanger wil worden of wordt, dient de behandeling te worden gestaakt (zie rubriek 4.6).

Overigen

Er werd een verhoogde incidentie van botfracturen waargenomen bij vrouwen in een gepoolde analyse van bijwerkingen van botfracturen vanuit gerandomiseerde, gecontroleerde dubbelblinde klinische studies (zie rubriek 4.8).

De incidentie was 1,9 fracturen per 100 patiëntjaren bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon ten opzichte van 1,1 fracturen per 100 patiëntjaren in de groep met een comparator. Het extra risico op fracturen dat werd waargenomen bij vrouwen behandeld met pioglitazon is op basis van deze gegevens 0,8 fracturen per 100 patiëntjaren van gebruik.

Sommige epidemiologische studies suggereerden een vergelijkbare stijging van het risico op fracturen bij zowel mannen als vrouwen. Het risico op fracturen moet in overweging worden genomen bij patiënten die langdurig behandeld worden met pioglitazon (zie rubriek 4.8).

Pioglitazon dient met zorg te worden toegediend bij gelijktijdige toediening van cytochroom P450 2C8-remmers (bijvoorbeeld gemfibrozil) of -inductoren (bijvoorbeeld rifampicine). Glykemische controle dient nauwlettend te worden gevolgd. Een dosisaanpassing van pioglitazon binnen het aanbevolen doseringsbereik of aanpassingen van de diabetesbehandeling moet worden overwogen (zie rubriek 4.5).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele interactiestudies voor GluPrava uitgevoerd. De volgende vermeldingen geven de beschikbare informatie weer voor de afzonderlijke werkzame stoffen (pioglitazon en metformine).

Pioglitazon

Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een drievoudige toename van de AUC van pioglitazon. Aangezien er een kans bestaat op een toename van dosisgerelateerde ongewenste effecten, kan verlaging van de dosis pioglitazon noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van gemfibrozil. Een nauwgezette opvolging van de glykemische controle dient dan te worden overwogen. (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van pioglitazon met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou resulteren in een daling met 54% van de AUC van pioglitazon. Bij gelijktijdige toediening van rifampicine moet de dosis pioglitazon mogelijk worden verhoogd. Een nauwgezette opvolging van de glykemische controle dient te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Glucocorticosteroïden (toegediend via de systemische en de lokale weg), bèta-2-agonisten en diuretica hebben intrinsieke hyperglykemische activiteit. De patiënt moet geïnformeerd worden en de bloedglucosespiegel moet vaker gecontroleerd worden, met name bij aanvang van de behandeling. Indien nodig dient de dosis van het antihyperglykemische geneesmiddel aangepast te worden gedurende de behandeling met het andere geneesmiddel en bij beëindiging daarvan.

Angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers kunnen de bloedglucosespiegels doen dalen. Indien nodig moet de dosis van het antihyperglykemische geneesmiddel te worden aangepast tijdens de behandeling met het andere geneesmiddel en bij beëindiging daarvan.

Onderzoek naar interacties heeft aangetoond dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek of farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Studies bij mensen hebben geen aanwijzingen opgeleverd voor de inductie van de belangrijkste induceerbare

cytochromen P450, 1A, 2C8/9 en 3A4. *In vitro*-studies hebben geen remming van enig subtype van het cytochroom P450 aangetoond. Interacties met door deze enzymen gemetaboliseerde stoffen, bijvoorbeeld orale anticonceptiva, ciclosporine, calciumantagonisten en HMG-CoA-reductaseremmers zijn niet te verwachten.

Metformine

Gelijktijdig gebruik niet aanbevelen

Alcohol

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Joodhoudende contrastmiddelen

Glubrava moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX) II remmers, ACE remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met Glubrava, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Kationische geneesmiddelen die worden uitgescheiden door renale tubulaire secretie (bijvoorbeeld cimetidine) kunnen interactie met metformine vertonen door competitie via gemeenschappelijke renale tubulaire transportsystemen.

Een onderzoek uitgevoerd bij zeven gezonde vrijwilligers toonde aan dat cimetidine, in een dosering van 400 mg tweemaal daags, de systemische blootstelling aan metformine (AUC) deed toenemen met 50% en de C_{max} met 81%. Om die reden dienen nauwgezette controle van glucoseregulatie, aanpassing van dosering binnen het aanbevolen doseringsbereik en wijziging van behandeling van diabetes te worden overwogen, indien kationische geneesmiddelen die via renale tubulaire secretie worden uitgescheiden tegelijkertijd worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Glubrava wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptiva gebruiken. Als een patiënte zwanger wil worden, dient de behandeling met Glubrava te worden gestaakt.

Zwangerschap

Pioglitazon

Er zijn geen toereikende gegevens met betrekking tot de mens over het gebruik van pioglitazon bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek met pioglitazon bij dieren toonde reproductietoxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico bij mensen is niet bekend.

Metformine

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft geen teratogene effecten aangetoond of duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Glubrava dient niet gebruikt te worden gedurende de zwangerschap. Als een patiënte zwanger wordt, moet de behandeling met Glubrava worden gestaakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of pioglitazon en metformine in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat pioglitazon en metformine in de melk van zogende ratten worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Glubrava is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsonderzoek met pioglitazon bij dieren werd geen effect op copulatie, impregnatie of vruchtbaarheidsindex aangetoond.

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet beïnvloed door metformine bij doses van 600 mg/kg/dag, hetgeen ongeveer driemaal de maximale aanbevolen dagelijkse dosis bij mensen is, gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlak.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Glubrava heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Echter patiënten die stoornissen in het gezichtsvermogen ervaren, dienen voorzichtig te zijn met het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er is klinisch onderzoek verricht met Glubrava-tabletten en met gelijktijdig toegediend pioglitazon en metformine (zie rubriek 5.1). Bij het starten van de behandeling kunnen buikpijn, diarree, verlies van eetlust, misselijkheid en braken optreden. Deze bijwerkingen komen zeer vaak voor, maar zullen in de meeste gevallen gewoonlijk spontaan verdwijnen. Lactatacidose is een ernstige bijwerking die zeer zelden kan optreden ($< 1/10.000$) (zie rubriek 4.4) en andere bijwerkingen zoals botfractuur, gewichtstoename en oedeem kunnen vaak optreden ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die gemeld werden tijdens dubbelblinde studies en post-marketing ervaring zijn hieronder weergegeven als MedDRA voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende incidentie en vervolgens afnemende ernst.

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen		
	Pioglitazon	Metformine	Glubrava
Infecties en parasitaire aandoeningen			
bovenste luchtweginfectie	vaak		vaak
sinusitis	soms		soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
blaaskanker	soms		soms

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen		
	Pioglitazon	Metformine	Glubrava
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
anemie			vaak
Immuunsysteemaandoeningen			
hypersensitiviteit en allergische reacties ¹	niet bekend		niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
verminderde absorptie vitamine B12 ²		zeer zelden	zeer zelden
lactatacidose		zeer zelden	zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen			
hypoesthesie	vaak		vaak
insomnia	soms		soms
hoofdpijn			vaak
smaakstoornis		vaak	vaak
Oogaandoeningen			
stoornis van het gezichtsvermogen ³	vaak		vaak
macula-oedeem	niet bekend		niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen ⁴			
buikpijn		zeer vaak	zeer vaak
diarree		zeer vaak	zeer vaak
flatulentie			soms
verlies van eetlust		zeer vaak	zeer vaak
misselijkheid		zeer vaak	zeer vaak
braken		zeer vaak	zeer vaak
Lever- en galaandoeningen			
hepatitis ⁵		niet bekend	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen			
erytheem		zeer zelden	zeer zelden
pruritis		zeer zelden	zeer zelden
urticaria		zeer zelden	zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
botfractuur ⁶	vaak		vaak
artralgie			vaak
Nier- en urinewegaandoeningen			
hematurie			vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			
erectiele disfunctie			vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
oedeem ⁷			vaak

Bijwerking	Frequentie van bijwerkingen		
	Pioglitazon	Metformine	Glubrava
Onderzoeken			
gewichtstoename ⁸	vaak		vaak
verhoogd alanine-aminotransferase ⁹	niet bekend		niet bekend
afwijkende leverfunctietests ⁵		niet bekend	niet bekend

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

¹ Na het op de markt brengen van pioglitazon werden er meldingen van hypersensitiviteitsreacties bij patiënten gemaakt. Deze reacties omvatten anafylaxie, angio-oedeem en urticaria.

² Langdurig gebruik van metformine is in verband gebracht met afname van vitamine B12-absorptie, met afname van serumspiegels. Overweging van een dergelijke etiologie is aanbevolen indien een patiënt macrocytaire anemie vertoont.

³ Stoornissen van het gezichtsvermogen worden vooral in het begin van de behandeling gemeld en hangen samen met veranderingen in bloedglucose vanwege een tijdelijke verandering van de oogboldruk en brekingsindex van de lens.

⁴ Gastro-intestinale aandoeningen treden meestal op bij aanvang van de behandeling en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan.

⁵ Geïsoleerde meldingen: afwijkende testen van de leverfunctie of hepatitis die verbeteren na staken van metformine-gebruik.

⁶ Een gepoolde analyse van gemelde bijwerkingen van botfracturen werd uitgevoerd vanuit gerandomiseerde, comparator-gecontroleerde dubbelblinde klinische studies bij meer dan 8.100 met pioglitazon en 7.400 met een comparator behandelde patiënten, met een behandelingsduur tot en met 3,5 jaar. Een hogere incidentie van fracturen werd waargenomen bij vrouwen die werden behandeld met pioglitazon (2,6%) versus een comparator (1,7%). Er werd geen verhoogd aantal fracturen waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,3%) versus een comparator (1,5%).

In de 3,5 jaar durende PROactive studie hadden 44/870 (5,1%; 1,0 fracturen per 100 patiëntjaren) van de met pioglitazon behandelde vrouwen fracturen vergeleken met 23/905 (2,5%; 0,5 fracturen per 100 patiëntjaren) van de vrouwelijke patiënten behandeld met een comparator. Het extra risico op fracturen dat werd waargenomen bij vrouwen die in deze studie werden behandeld met pioglitazon, is op basis van deze gegevens 0,5 fracturen per 100 patiëntjaren van gebruik. Er werd geen verhoogd aantal botbreuken waargenomen bij mannen die behandeld werden met pioglitazon (1,7%) vergeleken met een comparator (2,1%). Postmarketing is er melding gemaakt van botbreuken bij zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten (zie rubriek 4.4).

⁷ Bij actieve comparator-gecontroleerde studies werd oedeem gemeld door 6,3% van de patiënten behandeld met metformine en pioglitazon, terwijl de toevoeging van sulphonylureumderivaten aan de behandeling met metformine leidde tot oedeem bij 2,2% van de patiënten. Er waren meldingen van oedeem, maar het oedeem was in het algemeen licht tot matig van aard en leidde gewoonlijk niet tot het staken van de behandeling.

⁸ Bij actieve comparator-gecontroleerde studies was de gemiddelde gewichtstoename met pioglitazon, dat als monotherapie gegeven werd, 2-3 kg in één jaar. In combinatiestudies leidde pioglitazon, toegevoegd aan metformine, tot een gemiddelde gewichtstoename van 1,5 kg in één jaar.

⁹ De incidentie van verhoogde ALAT-waarden groter dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarde, was bij klinische studies met pioglitazon gelijk aan die van placebo, maar minder dan

die waargenomen bij een vergelijkende groep met metformine of een sulfonylureumderivaat. De gemiddelde waarden van leverenzymen namen af bij behandeling met pioglitazon.

Bij gecontroleerde, klinische studies was de incidentie van meldingen van hartfalen hetzelfde bij behandeling met pioglitazon als bij de behandelingsgroep met placebo, metformine en een sulfonylureumderivaat, maar was verhoogd in combinatiebehandeling met insuline. In een uitkomstonderzoek bij patiënten met een reeds bestaande ernstige macrovasculaire aandoening, was de incidentie van ernstig hartfalen 1,6% hoger met pioglitazon dan met placebo, wanneer het werd toegevoegd aan een therapie die ook insuline bevatte. Echter, dit leidde niet tot een verhoogde mortaliteit in dit onderzoek. In dit onderzoek werd, bij patiënten die pioglitazon en insuline kregen toegediend, een groter percentage van patiënten met hartfalen geobserveerd in de groep van patiënten van 65 jaar en ouder vergeleken met deze jonger dan 65 jaar (9,7% in vergelijking met 4,0%). Bij patiënten die insuline gebruikten zonder pioglitazon was de incidentie van hartfalen 8,2% in de patiëntengroep van 65 jaar en ouder vergeleken met 4,0% in de patiëntengroep jonger dan 65 jaar. Hartfalen is gemeld bij het gebruik van pioglitazon sinds het op de markt werd gebracht, en frequenter wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline of bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinisch onderzoek hebben patiënten hogere doses pioglitazon ingenomen dan de aanbevolen hoogste dosis van 45 mg per dag. De hoogst gemelde dosis van 120 mg per dag gedurende vier dagen, en vervolgens 180 mg per dag gedurende zeven dagen werd niet in verband gebracht met welke symptomen dan ook.

Een grote overdosis metformine (of bestaande risicofactoren voor lactaatacidose) kan leiden tot lactaatacidose; dit is een medisch noodgeval en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

De meest effectieve methode om lactaat en metformine te verwijderen, is hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende middelen, ATC-code: A10BD05.

Glubrava combineert twee antihyperglykemische actieve bestanddelen met complementaire werkingsmechanismen teneinde de glykemische controle van patiënten met type 2 diabetes mellitus te verbeteren: pioglitazon, een lid van de klasse van thiazolidinedionen, en metforminehydrochloride, een lid van de biguanideklasse. Thiazolidinedionen werken voornamelijk door het verminderen van de insulineresistentie en biguaniden voornamelijk door het verlagen van de endogene glucoseproductie door de lever.

Combinatie van pioglitazon en metformine

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelgroep werd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus met een gemiddelde HbA_{1c}-uitgangswaarde van 9,5% het gebruik van de volgende middelen geëvalueerd: tweemaal per dag het combinatietablet met een vaste dosering pioglitazon

15 mg/metformine 850 mg (N = 201), tweemaal per dag pioglitazon 15 mg (N = 189) en tweemaal per dag metformine 850 mg (N = 210). Eerdere behandeling met antidiabetica werd gedurende 12 weken voorafgaand aan de metingen op baseline gestaakt. Na 24 weken behandeling was het primaire eindpunt voor de gemiddelde verandering in HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangssituatie in de combinatiegroep -1,83% versus -0,96% in de pioglitazongroep ($p < 0,0001$) en -0,99% in de metforminegroep ($p < 0,0001$).

Het veiligheidsprofiel dat in deze studie werd gezien, weerspiegelde de bekende bijwerkingen die ook werden waargenomen bij de individuele producten en er waren geen aanwijzingen voor nieuwe veiligheidsproblemen.

Pioglitazon

Het effect van pioglitazon kan worden gemedieerd door een vermindering van de insulineresistentie. Bij dieren lijkt de werking van pioglitazon te zijn gebaseerd op activering van specifieke nucleaire receptoren (peroxisome proliferator activated receptor gamma), wat leidt tot een hogere insulinegevoeligheid van de lever-, vet- en skeletspiercellen. Behandeling met pioglitazon heeft laten zien dat de glucose-uitstoot van de lever wordt verminderd en de afvoer van perifere glucose bij insuline-resistentie wordt verhoogd.

Zowel nuchter als na de maaltijd werd een verbetering geconstateerd van de glykemische controle bij patiënten met type 2 diabetes mellitus. De verbeterde glykemische controle gaat gepaard met een vermindering van insulineconcentraties in plasma, zowel nuchter als na de maaltijd. Een klinische studie met pioglitazon versus gliclazide in monotherapie werd uitgebreid tot twee jaar om de tijd tot falen van de behandeling te bepalen (gedefinieerd als het optreden van HbA_{1c} $\geq 8,0\%$ na de eerste zes maanden therapie). Kaplan-Meier-analyse toonde een kortere tijd tot falen van de behandeling aan bij patiënten behandeld met gliclazide, vergeleken met pioglitazon. Na twee jaar hield de glykemische controle (gedefinieerd als HbA_{1c} $< 8,0\%$) aan bij 69% van de patiënten behandeld met pioglitazon, vergeleken met 50% van de patiënten op gliclazide. In een twee jaar durende studie naar combinatietherapie, waarin pioglitazon vergeleken werd met gliclazide wanneer het werd toegevoegd aan metformine, was de glykemische controle gemeten als gemiddelde verandering van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde na één jaar vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. De mate van verslechtering van het HbA_{1c} gedurende het tweede jaar was minder bij pioglitazon dan bij gliclazide.

In een placebogecontroleerde studie werden patiënten met onvoldoende glykemische regulering ondanks een drie maanden durende optimalisatieperiode voor insuline gerandomiseerd toegewezen aan pioglitazon of placebo, voor een duur van 12 maanden. Bij de patiënten die pioglitazon ontvingen, werd een gemiddelde verlaging van HbA_{1c} waargenomen van 0,45% vergeleken met patiënten die uitsluitend insuline bleven gebruiken, en een verlaging van de insulinedosis in de met pioglitazon behandelde groep.

Uit HOMA-analyse blijkt dat pioglitazon de bèta-celfunctie verbetert en eveneens de insulinegevoeligheid verhoogt. Klinische studies die twee jaar duurden, hebben bewezen dat dit effect gehandhaafd wordt.

In klinische studies die één jaar duurden zorgde pioglitazon consistent voor een statistisch significante vermindering van de albumine/creatinine ratio vergeleken met de uitgangswaarde.

Het effect van pioglitazon (45 mg monotherapie versus placebo) werd onderzocht in een kleinschalige studie van 18 weken bij type 2 diabetespatiënten. Pioglitazon werd in verband gebracht met significante gewichtstoename. Het visceraal vet nam significant af, terwijl er een toename was van de hoeveelheid extra-abdominaal vet. Vergelijkbare veranderingen in de verdeling van lichaamsvet bij pioglitazon zijn gepaard gegaan met een verbetering van de insulinegevoeligheid. Bij de meeste klinische studies werden in vergelijking met placebo, een verminderd totaal aantal plasma triglyceriden en vrije vetzuren en verhoogde HDL-cholesterolwaarden waargenomen, met kleine maar geen klinisch significante verhogingen van LDL-cholesterolwaarden.

Bij klinische studies met een duur tot twee jaar, verminderde pioglitazon het totaal gehalte aan triglyceriden en vrije vetzuren in het plasma, en verhoogde pioglitazon de HDL-cholesterolwaarden, vergeleken met placebo, metformine of gliclazide.

Pioglitazon veroorzaakte geen statistisch significante verhogingen van LDL-cholesterolwaarden, vergeleken met placebo, terwijl afnames werden waargenomen met metformine en gliclazide.

Bij een studie van 20 weken verminderde pioglitazon zowel het nuchtere triglyceridengehalte als postprandiale hypertriglyceridemie, door een effect op zowel geabsorbeerde als door de lever gesynthetiseerde triglyceriden. Deze effecten waren onafhankelijk van het effect van pioglitazon op de glykemie en waren statistisch significant verschillend ten opzichte van glibenclamide.

In het PROactive onderzoek, een cardiovasculair outcome-onderzoek onder 5.238 patiënten met type 2 diabetes mellitus en een reeds bestaande ernstige macrovasculaire aandoening, werd na randomisatie pioglitazon of placebo maximaal 3,5 jaar lang toegevoegd aan een bestaande antidiabetische en cardiovasculaire behandeling. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 62 jaar en de gemiddelde duur van de diabetes was 9,5 jaar. Circa eenderde van de patiënten ontving insuline in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat. Om voor inclusie in aanmerking te komen moesten één of meer van de volgende factoren op de patiënten van toepassing zijn: myocardiinfarct, beroerte, percutane cardiale interventie of coronaire arteriële bypass-graft, acuut coronair syndroom, coronaire vaatziekte of perifere arteriële obstructieve aandoening. Bijna de helft van de patiënten had een myocardiinfarct in de voorgeschiedenis en circa 20% had een beroerte gehad. Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie voldeed aan ten minste twee van de inclusiecriteria met betrekking tot de cardiovasculaire voorgeschiedenis. Vrijwel alle patiënten (95%) gebruikten cardiovasculaire geneesmiddelen (bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, calciumkanaalblokkers, nitraten, diuretica, acetylsalicylzuur, statinen, fibraten).

Ondanks het feit dat het onderzoek faalde in zijn primaire eindpunt, dat was samengesteld uit alle mortaliteitsoorzaken, niet-fataal myocardiinfarct, beroerte, acuut coronair syndroom, ernstige beenamputatie, coronaire revascularisatie en beenrevascularisatie, suggereerden de resultaten dat er geen lange termijn cardiovasculaire bezorgdheid is betreffende het gebruik van pioglitazon. Dit ondanks het feit dat de incidentie van oedeem, gewichtstoename en hartfalen verhoogd was. Er werd geen verhoging waargenomen in de mortaliteit bij het falen van de hartfunctie.

Metformine

Metformine is een biguanide met antihyperglykemische werking en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucosewaarden. Het stimuleert de insulinesecretie niet en veroorzaakt daarom geen hypoglykemie.

Metformine kan via drie mechanismen werken:

- door vermindering van de productie van glucose door de lever door de remming van de gluconeogenese en glycogenolyse
- in de spieren, door het matig verhogen van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en -gebruik
- door vertraging van de absorptie van glucose in de darm

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van specifieke types membraanglucosetransporters (GLUT-1 en GLUT-4).

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op het lipidenmetabolisme, onafhankelijk van de werking op de glykemie. Dit is voor de therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDLc en triglyceridenspiegels.

De prospectieve, gerandomiseerde studie UKPDS heeft het langetermijnavoordeel van intensieve controle van de glucosewaarden in het bloed bij type 2 diabetes mellitus aangetoond. Analyse van de resultaten van patiënten met overgewicht behandeld met metformine na het falen van enkel dieet heeft aangetoond:

- een significante reductie van het absolute risico van elke diabetesgerelateerde complicatie in de metforminegroep (29,8 gevallen/1.000 patiëntjaren) vergeleken met enkel dieet (43,3 gevallen/1.000 patiëntjaren), $p = 0,0023$, en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonylureumderivaten en insuline in monotherapie (40,1 gevallen/1.000 patiëntjaren), $p = 0,0034$
- een significante reductie van het absolute risico op diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 gevallen/1.000 patiëntjaren, enkel dieet 12,7 gevallen/1.000 patiëntjaren, $p = 0,017$
- een significante reductie van het absolute risico op de totale mortaliteit: metformine 13,5 gevallen/1.000 patiëntjaren vergeleken met enkel dieet 20,6 gevallen/1.000 patiëntjaren ($p = 0,011$) en vergeleken met de gecombineerde groepen behandeld met sulfonylureumderivaten en insuline in monotherapie 18,9 gevallen/1.000 patiëntjaren, $p = 0,021$
- een significante reductie van het absolute risico op myocardinfarct: metformine 11 gevallen/1.000 patiëntjaren, enkel dieet 18 gevallen/1.000 patiëntjaren, ($p = 0,01$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Glubrava in alle subgroepen van pediatrische patiënten met type 2 diabetes mellitus (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Glubrava

Bioequivalentiestudies bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat Glubrava bioequivalent is aan de toediening van pioglitazon en metformine gegeven als afzonderlijke tabletten.

Voedsel had geen effect op de AUC en C_{max} van pioglitazon wanneer Glubrava werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. Echter, in het geval van metformine, waren de gemiddelde AUC en C_{max} lager in de gevoede toestand (13% and 28% respectievelijk). T_{max} werd vertraagd door voedsel met ongeveer 1.9 uur voor pioglitazon en 0.8 uur voor metformine.

De volgende gegevens geven de farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke actieve bestanddelen van Glubrava weer.

Pioglitazon

Absorptie

Na orale toediening wordt pioglitazon snel geabsorbeerd en maximale plasmaconcentraties van onveranderd pioglitazon worden gewoonlijk binnen 2 uur na toediening bereikt. Proportionele toename van de plasmaconcentratie werden waargenomen voor doses van 2-60 mg.

Steady state wordt na 4-7 dagen inname bereikt.

Herhaalde inname leidt niet tot een accumulatie van de verbinding of metabolieten. De absorptie wordt niet door voedselinname beïnvloed. De absolute biologische beschikbaarheid is meer dan 80%.

Distributie

Het geschatte distributievolume bij mensen bedraagt 0.25 l/kg.

Pioglitazon en alle actieve metabolieten worden extensief aan plasmaproteïne gebonden (> 99%).

Biotransformatie

Pioglitazon wordt extensief door de lever gemetaboliseerd door hydroxylatie van alifatische methyleengroepen. Dit gebeurt voornamelijk door middel van het cytochroom P450 2C8 alhoewel andere iso-vormen er in mindere mate bij betrokken kunnen zijn. Drie van de zes geïdentificeerde metabolieten zijn actief (M-II, M-III en M-IV). Lettende op de activiteit, concentratie en eiwitbinding, dragen pioglitazon en metaboliet M-III in gelijke mate bij aan de effectiviteit. Op basis hiervan is de bijdrage van M-IV aan de effectiviteit ongeveer het drievoudige ten opzichte van die van pioglitazon, terwijl de relatieve effectiviteit van M-II minimaal is.

In vitro-studies hebben geen aanwijzingen opgeleverd dat pioglitazon enig subtype van het cytochroom P450 remt. Inductie van de belangrijkste induceerbare P450-isoenzymen bij de mens, cytochromen 1A, 2C8/9 en 3A4, is niet aangetoond.

Interactiestudies hebben laten zien dat pioglitazon geen relevant effect heeft op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van digoxine, warfarine, fenprocoumon en metformine. Gelijktijdige toediening van pioglitazon met gemfibrozil (een remmer van cytochroom P450 2C8) of met rifampicine (een inductor van cytochroom P450 2C8) zou leiden tot respectievelijk een toename en een afname van de plasmaconcentratie van pioglitazon (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gemerkt pioglitazon bij de mens, werd het gemerkte pioglitazon voornamelijk in de faeces (55%) en een geringere hoeveelheid in de urine (45%) teruggevonden. Bij dieren kon slechts een kleine hoeveelheid onveranderd pioglitazon in de urine en faeces worden gevonden. De gemiddelde plasma eliminatiehalfwaardetijd van onveranderd pioglitazon bij de mens bedraagt 5 tot 6 uur en van de totale actieve metabolieten 16 tot 23 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Studies met enkelvoudige doses tonen lineariteit van de farmacokinetiek aan in het therapeutisch doseringsbereik.

Oudere patiënten

De steady-state farmacokinetiek voor patiënten van 65 jaar en ouder, en jonge personen is vergelijkbaar.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn de plasmaconcentraties van pioglitazon en de metabolieten lager dan die bij personen met een normale nierfunctie, maar de orale klaring van de oorspronkelijke substantie is vergelijkbaar. De concentratie vrij (ongebonden) pioglitazon is daarom onveranderd.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De totale plasmaconcentratie van pioglitazon is onveranderd, maar het distributievolume ligt hoger. De intrinsieke klaring is daarom lager en gaat gepaard met een hogere fractie aan ongebonden pioglitazon.

Metformine

Absorptie

Na orale toediening van metformine wordt de t_{max} in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een tablet met 500 mg metformine is ongeveer 50-60% bij gezonde vrijwilligers. Na orale toediening bedroeg de nietgeabsorbeerde fractie die werd teruggevonden in de faeces 20-30%.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet lineair is. Bij de gebruikelijke dosering en doseerschema's worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24-48 uur bereikt en zijn deze

over het algemeen lager dan 1 µg/ml. Bij gecontroleerd klinisch onderzoek kwam de maximale piekplasmaconcentratie ($C_{\max}$) niet boven de 4 µg/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Voedsel veroorzaakt een vermindering en een lichte vertraging van de absorptie van metformine. Na toediening van een dosis van 850 mg werd een afname van de piekconcentratie met 40%, een vermindering van 25% van de AUC en een verlenging van 35 minuten tot de piekconcentratie geconstateerd. De klinische relevantie van de verlaging van deze parameters is onbekend.

Distributie

De plasmaeiwitbinding is verwaarloosbaar. Metformine gaat over in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten lijken een secundair verdelingscompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume ligt tussen 63 en 276 l.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is groter dan 400 ml/min, en dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd via glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur. Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring lager, evenredig met de creatinineklaring hetgeen dus de eliminatiehalfwaardetijd verlengt, wat leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

Lineariteit/non-lineariteit

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Er wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van de metformine-absorptie niet lineair is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen dierproeven uitgevoerd met de gecombineerde producten van Glubrava. De volgende gegevens zijn bevindingen uit onderzoeken die met pioglitazon of metformine afzonderlijk zijn uitgevoerd.

Pioglitazon

In toxiciteitsstudies werd na herhaalde toediening aan muizen, ratten, honden en apen telkens een verhoging van het plasmavolume geconstateerd met daarmee gepaard gaande hemodilutie, anemie en reversibele excentrische harthypertrofie. Ook werden een verhoogde vetdepositie en -infiltratie waargenomen.

Deze bevindingen werden bij alle species waargenomen bij plasmaconcentraties die kleiner of gelijk waren aan viermaal de klinische blootstelling. Vertraagde groei bij de foetus was duidelijk in dierstudies met pioglitazon.

Dit was toe te schrijven aan de werking van pioglitazon door vermindering van de maternale hyperinsulinemie en de toename van de insulineresistentie die optreedt gedurende de zwangerschap, waarbij de beschikbaarheid van metabole substraten voor de groei van de foetus wordt gereduceerd.

Bij onderzoek aan de hand van een uitgebreide reeks aan *in-vitro*- en *in-vivo* genotoxiciteitstesten bleek pioglitazon niet genotoxisch te zijn. Bij ratten die gedurende een periode van maximaal 2 jaar met pioglitazon werden behandeld, werd een verhoogd aantal gevallen van hyperplasie (mannetjes en vrouwtjes) en tumoren (mannetjes) van het epitheel van de urineblaas geconstateerd.

De vorming en aanwezigheid van nierstenen met bijbehorende irritatie en hyperplasie werd naar voren gebracht als het basismechanisme voor de geobserveerde tumorigene reactie in de mannelijke rat. Een mechanistisch onderzoek gedurende 24 maanden in mannelijke ratten toonde aan dat de toediening

van pioglitazon resulteerde in een verhoogde incidentie van hyperplastische veranderingen aan de blaas. Verzuring door de inname van voedsel deed de incidentie van tumoren significant verminderen, maar niet geheel verdwijnen. De aanwezigheid van microkristallen versterkte de hyperplastische reactie, maar werd niet gezien als de primaire oorzaak van hyperplastische veranderingen. De relevantie voor de mens – van deze tumorigene bevinding in de mannelijke rat – kan niet worden uitgesloten.

Er werd geen tumorigene respons vastgesteld bij muizen van beide geslachten. Bij honden of apen die gedurende maximaal 12 maanden waren behandeld met pioglitazon werd geen hyperplasie van de urineblaas geconstateerd.

In een diermodel van familiale adenomateuze polypose (FAP) verhoogde de behandeling met twee andere thiazolidinedionen de multipliciteit van tumoren in het colon. De relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Metformine

Niet-klinische gegevens voor metformine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Povidon (K30)
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmcoating

Hypromellose
Macrogol 8000
Talk
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen.
Verpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 2007
Datum van laatste verlenging: 10 november 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Ierland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOSJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Glubrava 15 mg/850 mg filmomhulde tabletten

pioglitazon/metforminehydrochloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride) en 850 mg metforminehydrochloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

14 tabletten

28 tabletten

30 tabletten

50 tabletten

56 tabletten

60 tabletten

90 tabletten

98 tabletten

180 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Glubrava 15 mg/850 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glubrava 15 mg/850 mg tabletten

pioglitazon/metforminehydrochloride

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda (logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

VERPAKKINGEN MET EEN KALENDER:

ma. 1	ma. 2
di. 1	di. 2
woe. 1	woe. 2
don. 1	don. 2
vrij. 1	vrij. 2
zat. 1	zat. 2
zon. 1	zon. 2

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Glubrava 15 mg/850 mg filmomhulde tabletten pioglitazon/metforminehydrochloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Glubrava en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Glubrava en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Glubrava bevat pioglitazon en metformine. Dit zijn geneesmiddelen tegen diabetes (anti-diabeticum) die worden gebruikt om de bloedsuikerspiegel te reguleren.

Het wordt bij volwassenen gebruikt ter behandeling van type 2 (niet-insuline-afhankelijke) diabetes mellitus wanneer de behandeling met alleen metformine niet toereikend is. Deze type 2 diabetes ontwikkelt zich voornamelijk bij volwassenen, met name als gevolg van overgewicht en als het lichaam niet voldoende insuline (een hormoon dat de bloedsuikerspiegel controleert) produceert of de geproduceerde insuline niet efficiënt kan gebruiken.

Glubrava helpt bij het controleren van het suikergehalte in uw bloed als u lijdt aan type 2 diabetes doordat het uw lichaam helpt bij het beter gebruiken van de insuline die het aanmaakt. Wanneer 3 tot 6 maanden na het starten van Glubrava de regulatie van uw suikerspiegel nog niet verbeterd is, dient het gebruik van dit geneesmiddel te worden stopgezet.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u lijdt aan hartfalen of ooit eerder aan hartfalen heeft geleden.
- Als u recent een hartaanval doormaakte, als u ernstige problemen heeft met de bloedsomloop waaronder shock, of ademhalingsmoeilijkheden.
- Als u een leverziekte heeft.
- Als u overmatig alcohol gebruikt (ofwel elke dag ofwel bij gelegenheid).
- Als u heeft ongereguleerde diabetes met bijvoorbeeld ernstige hyperglykemie (hoge bloedglucose), misselijkheid, braken, diarree, snel gewichtsverlies, lactaatacidose (zie rubriek 'Risico op lactaatacidose') of ketoacidose. Ketoacidose is een toestand waarbij zogenaamde ketonlichamen zich in het bloed opstapelen, wat een diabetisch precoma tot gevolg kan hebben. De symptomen omvatten maagpijn, snelle en diepe ademhaling, slaperigheid of een ongewone fruitige geur van de adem.
- Als u blaaskanker heeft of ooit heeft gehad.

- Als u bloed in de urine heeft en wanneer dit niet werd gecontroleerd door uw arts.
- Als u een sterk verminderde nierfunctie heeft.
- Als u een ernstige infectie heeft of uitgedroogd bent.
- Als van u een röntgenfoto gaat worden gemaakt met behulp van een injecteerbare contrastvloeistof, overleg dan met uw arts omdat u een bepaalde periode voorafgaand aan en na het onderzoek zult moeten stoppen met het gebruik van Glubrava.
- Als u borstvoeding geeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt (zie ook rubriek 4)

- als u problemen heeft met uw hart. Sommige patiënten die al een tijd type 2 diabetes mellitus en een aandoening aan het hart hebben of eerder een beroerte hebben gehad en zijn behandeld met pioglitazon in combinatie met insuline, ontwikkelden hartfalen. Raadpleeg uw arts zodra u symptomen ervaart van hartfalen zoals ongebruikelijke kortademigheid of een snelle gewichtstoename of een plaatselijke zwelling (oedeem).
- als u vocht vasthoudt (vochtretentie) of hartproblemen heeft, in het bijzonder indien u ouder bent dan 75 jaar. Vertel het uw arts als u geneesmiddelen neemt tegen ontstekingen omdat deze ook aanleiding kunnen geven tot het vasthouden van vocht en zwelling kunnen veroorzaken.
- als u een bijzondere diabetische oogziekte heeft die macula-oedeem wordt genoemd (zwelling van de achterzijde van het oog). Neem contact op met uw arts als u merkt dat uw zicht verandert.
- als u cysten heeft op uw eierstokken (polycystisch ovarium syndroom). Er zou een toegenomen kans kunnen zijn op zwangerschap omdat een eisprong opnieuw mogelijk is wanneer u Glubrava gebruikt. Indien dit op u van toepassing is, dient u gebruik te maken van geschikte voorbehoedsmiddelen om de mogelijkheid van een ongeplande zwangerschap te voorkomen.
- als u problemen heeft met uw lever. Voordat u begint met het gebruik van Glubrava, wordt er bij u een bloedmonster genomen om de leverfunctie te controleren. Deze controle moet met tussenpozen worden herhaald. Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts zodra u symptomen ervaart die wijzen op problemen met uw lever (zoals onverklaarbare misselijkheid, braken, maagpijn, vermoeidheid, verlies van eetlust en/of donker gekleurde urine), omdat uw leverfunctie dan gecontroleerd moet worden.

U kunt ook een vermindering in het aantal rode bloedcellen ervaren (anemie).

Uw arts kan bloedtesten uitvoeren om de aantallen bloedcellen en de leverfunctie op te volgen.

Risico op lactaatacidose

Glubrava kan de zeer zeldzame, maar zeer ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken, met name als uw nieren niet goed werken. Het risico op ontwikkeling van lactaatacidose is tevens verhoogd bij ongereguleerde diabetes, ernstige infecties, langdurig vasten of alcoholgebruik, uitdroging (zie verdere informatie hieronder), leverproblemen en medische aandoeningen waarbij een deel van het lichaam onvoldoende zuurstof heeft (zoals acute ernstige hartziekten).

Als één van de bovenstaande condities op u van toepassing is, dient u contact op te nemen met uw arts voor verder advies.

Stop tijdelijk met inname van Glubrava bij een conditie die kan samenhangen met uitdroging (aanzienlijk verlies van lichaamsvloeistoffen), zoals ernstig braken, diarree, koorts, blootstelling aan hitte of als u minder vocht dan normaal drinkt. Neem contact op met uw arts voor verder advies.

Stop met inname van Glubrava en neem onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u last krijgt van één of meer symptomen van lactaatacidose, aangezien deze toestand kan leiden tot coma.

Symptomen van lactaatacidose omvatten:

- overgeven
- buikpijn
- spierkrampen
- een algemeen gevoel van malaise met ernstige vermoeidheid
- moeite met ademhaling

- verminderde lichaamstemperatuur en hartslag

Lactatacidose is een medische noodtoestand en moet in het ziekenhuis behandeld worden.

Tijdens behandeling met Glubrava zal uw arts uw nierfunctie ten minste éénmaal per jaar controleren of vaker als u oudere bent en/of als u een verslechterde nierfunctie heeft.

Als u een grote operatie moet ondergaan, moet u stoppen met inname van Glubrava tijdens en gedurende een periode na de ingreep. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Glubrava moet hervatten.

Hypoglykemie

Als u Glubrava samen neemt met andere geneesmiddelen voor diabetes, kan het sneller voorkomen dat uw bloedglucosespiegel daalt tot onder het normale niveau (hypoglykemie). Als u symptomen van hypoglykemie ervaart (zoals zwakte, duizeligheid, meer zweten, snelle hartslag, zichtstoornissen of concentratieproblemen), moet u mogelijk suiker nemen om uw bloedglucosespiegel te verhogen. Vraag uw arts of apotheker om meer informatie als u niet zeker weet hoe u dit kunt herkennen. U wordt aangeraden om enkele suikerbevattende producten bij u te dragen: suikerklontjes, snoepjes, koekjes of vruchtensap met suiker. Het suikergehalte in uw bloed of urine dient regelmatig te worden gecontroleerd.

Botbreuken

Een verhoogd aantal botbreuken werd waargenomen bij patiënten, voornamelijk vrouwen die pioglitazon gebruikten. Uw arts houdt hier rekening mee, wanneer deze uw diabetes behandelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar wordt niet aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Als het noodzakelijk is dat u een joodhoudend contrastmiddel in het bloed krijgt ingespoten, bijvoorbeeld voor een röntgenfoto of een scan, moet u voor of op het moment van de injectie stoppen met Glubrava. Uw arts zal beslissen wanneer u moet stoppen en wanneer u uw behandeling met Glubrava moet hervatten.

Gebruikt u naast Glubrava nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dan heeft U mogelijk vaker bloedglucose- en nierfunctietesten nodig, of uw arts moet mogelijk uw Glubrava dosis aanpassen. Sommige geneesmiddelen kunnen namelijk het effect van Glubrava op het suikergehalte in uw bloed verzwakken of versterken.

De volgende geneesmiddelen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van Glubrava versterken. Dit kan leiden tot een risico op hypoglykemie (laag bloedsuikergehalte):

- gemfibrozil (voor het verlagen van een hoog cholesterolgehalte)
- angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers en angiotensine-II-receptor antagonisten (voor het behandelen van hoge bloeddruk)
- cimetidine (voor het verminderen van de productie van maagzuur)

De volgende geneesmiddelen kunnen het bloedsuikerverlagende effect van Glubrava verzwakken. Dit kan leiden tot een risico op hyperglykemie (hoog bloedsuikergehalte)

- rifampicine (voor het behandelen van tuberculose en andere infecties)
- glucocorticoïden (voor het behandelen van allergieën en ontstekingen)
- bèta-2-agonisten (voor het behandelen van astma)
- geneesmiddelen die de urineaanmaak verhogen (diuretica, voor het behandelen van hoge bloeddruk)

Anders:

Geneesmiddelen gebruikt om pijn en ontsteking te behandelen (NSAID en COX-2 remmers, zoals ibuprofen en celecoxib)

Waarop moet u letten met alcohol?

Vermijd overmatige inname van alcohol als u Glubrava gebruikt, aangezien dit het risico op lactaatacidose kan verhogen (zie rubriek 'Risico op lactaatacidose').

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag dit geneesmiddel niet innemen als u zwanger bent. Als u zwanger wil worden, zal uw arts u adviseren met dit geneesmiddel te stoppen.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft of overweegt borstvoeding te geven (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel beïnvloedt uw vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen niet, maar let op indien u een afwijkend zicht ervaart.

Glubrava bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet tweemaal per dag. Indien nodig kan uw arts deze dosering wijzigen. Als u een verminderde nierfunctie heeft, kan uw arts een lagere dosis voorschrijven, die mogelijk als afzonderlijke tabletten pioglitazon en metformine gegeven moet worden.

U dient de tablet in te slikken met een glas water. U kunt de tabletten innemen tijdens of kort na de maaltijd, om de kans op maagproblemen te verkleinen.

Indien u een speciaal dieet voor diabetes volgt, dient u dit voort te zetten terwijl u Glubrava gebruikt.

Uw lichaamsgewicht dient regelmatig te worden gecontroleerd; vertel het uw arts als uw gewicht is toegenomen.

Uw arts zal u vragen of u regelmatig gedurende de behandeling met Glubrava uw bloed wilt laten testen. Dit is om te controleren of uw lever nog normaal werkt. Zeker één keer per jaar (of meer bij ouderen of bij nierproblemen) zal uw arts controleren of uw nieren nog normaal functioneren.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Indien u per ongeluk teveel tabletten heeft ingenomen, of indien iemand anders of een kind het geneesmiddel inneemt, dient u onmiddellijk een arts of apotheker te raadplegen. Uw bloedsuikerspiegel kan dalen onder het normale niveau en kan weer worden verhoogd door de inname van suiker. U wordt aangeraden om enkele suikerbevattende producten bij u te dragen: suikerklontjes, snoepjes, koekjes of vruchtensap met suiker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem Glubrava dagelijks in, zoals voorgeschreven. Indien u echter een dosis vergeet, slaat u de dosis over en neemt u de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Glubrava dient iedere dag te worden ingenomen om op de juiste manier te werken. Indien u stopt met het gebruik van Glubrava, kan uw bloedsuiker stijgen. Raadpleeg uw arts voordat u stopt met deze behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Patiënten hebben in het bijzonder de volgende ernstige bijwerkingen ervaren:

Glubrava kan de zeer zeldzame, maar ernstige bijwerking lactaatacidose veroorzaken (kan zich voordoen bij maximaal 1 op de 10.000 personen, zie rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Als dit gebeurt, moet u **direct stoppen met het gebruik van Glubrava en onmiddellijk contact opnemen met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis**, aangezien lactaatacidose tot coma kan leiden.

Blaaskanker kwam soms voor (komt voor bij minder dan 1 op de 100 mensen) bij patiënten die Glubrava innemen. Teken en symptomen zijn bloed in de urine, pijn bij het plassen of een plotselinge behoefte om te plassen. Als u één of meer van deze bijwerkingen ervaart, raadpleeg uw arts dan zo snel mogelijk.

Lokale zwelling (oedeem) werd ook vaak waargenomen (komt voor bij minder dan 1 op de 10 mensen) bij patiënten die Glubrava innemen samen met insuline. Als u deze bijwerking krijgt, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Botbreuken zijn vaak gemeld (komt voor bij minder dan 1 op de 10 mensen) bij vrouwelijke patiënten die Glubrava innemen. Ze zijn ook gemeld bij mannelijke patiënten (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald) die Glubrava innemen. Als u deze bijwerking krijgt, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Wazig zien door zwelling (of vloeistof) aan de achterkant van het oog (macula-oedeem) werd ook gemeld bij patiënten die Glubrava innemen (frequentie kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald). Als u dit symptoom voor het eerst ervaart, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts. Als u al last heeft van wazig zien en de symptomen worden erger, raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Allergische reacties werden gemeld bij patiënten die Glubrava innemen met onbekende frequentie (kan niet met de beschikbare gegevens worden bepaald). Indien u een ernstige allergische reactie heeft waaronder netelroos en het opzwellen van het gezicht, de lippen, de tong of de keel die moeilijkheden om te ademen of te slikken kan veroorzaken, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en raadpleeg uw arts onmiddellijk.

De volgende bijwerkingen werden door sommige patiënten die Glubrava hebben gebruikt, ervaren.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- buikpijn
- misselijkheid
- braken
- diarree
- verlies van eetlust

Vaak

- gewichtstoename
- hoofdpijn
- luchtweginfectie
- afwijkingen in het gezichtsvermogen
- pijn in de gewrichten
- impotentie
- bloed in de urine
- afname in het aantal rode bloedcellen (anemie)
- verdoofd gevoel
- smaakstoornis

Soms

- ontsteking van de sinusholten (sinusitis)
- winderigheid
- slapeloosheid (insomnia)

Zeer zelden

- afname van de hoeveelheid vitamine B₁₂ in het bloed
- roodheid van de huid
- jeukende huid
- vermeerderde en jeukende uitslag (netelroos)

Niet bekend

- ontsteking van de lever (hepatitis)
- de lever werkt niet naar behoren (wijzigingen in leverenzymen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het kartonnen doosje en op de blisterverpakking na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn pioglitazon en metforminehydrochloride. Elke tablet bevat 15 mg pioglitazon (als hydrochloride) en 850 mg metforminehydrochloride.

- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, povidon (K30), croscarmellose natrium magnesiumstearaat, hypromellose, macrogol 8000, talk en titaniumdioxide (E171).

Hoe ziet Glubrava eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten (tabletten) zijn wit tot gebroken wit, langwerpig, bolrond met opdruk '15/850' aan één zijde en '4833M' aan de andere. Ze zijn verpakt in aluminium/aluminium blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 of 180 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikanten:

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).