

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glubrava 15 mg/850 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku) i 850 mg chlorowodorku metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Tabletki barwy białej lub kremowej, podłużne, powlekane, z oznaczeniem „15/850” na jednej stronie i „4833M” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glubrava wskazany jest jako produkt leczniczy drugiego rzutu leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., szczególnie u pacjentów z nadwagą, nie uzyskujących właściwej kontroli glikemii podczas stosowania maksymalnych tolerowanych doustnych dawek samej metforminy.

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesięcy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA_{1c}). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi, leczenie pioglitazonem należy przerwać. Ze względu na potencjalne ryzyko związane z przedłużonym leczeniem w trakcie kolejnych rutynowych wizyt, lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni oceniać, czy leczenie pioglitazonem nadal jest korzystne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek ($GFR \geq 90$ ml/min)

Zalecana dawka produktu Glubrava to 30 mg/dobę pioglitazonu plus 1700 mg/dobę chlorowodorku metforminy (jedna tabletka produktu Glubrava 15 mg/850 mg, podawana dwa razy na dobę).

Należy rozważyć możliwość ustalenia dawki pioglitazonu (dodanego do optymalnej dawki metforminy) przed zmianą leczenia na stosowanie produktu Glubrava.

Kiedy jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć zamianę monoterapii metforminą na leczenie produktem Glubrava.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, a pacjenci w podeszłym wieku mają tendencję do zaburzeń czynności nerek, należy regularnie monitorować czynność nerek u pacjentów w podeszłym wieku stosujących produkt Glubrava (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Lekarz powinien rozpocząć stosowanie produktu od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać, szczególnie w sytuacji, gdy pioglitazon jest stosowany w skojarzeniu z insuliną (patrz punkt 4.4 Retencja płynów i niewydolność serca).

Zaburzenia czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Maksymalna dawka dobową metforminy powinna być optymalnie podzielona na 2–3 dawki na dobę. Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4). Jeśli nie ma postaci produktu [nazwa produktu] o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

GFR ml/min	Metformina	Pioglitazon
60–89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Brak konieczności zmiany dawkowania Maksymalna dawka dzienna wynosi 45 mg.
45–59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	
30–44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	
< 30	Metformina jest przeciwwskazana.	

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu Glubrava u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Glubrava u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Przyjmowanie produktu Glubrava z jedzeniem lub tuż po jedzeniu może zmniejszyć objawy żołądkowo-jelitowe związane z metforminą.

4.3 Przeciwwskazania

Glubrava jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (stopień I do IV wg NYHA)
- z rakiem pęcherza moczowego występującym aktualnie lub rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie
- z niewyjaśnionym krwimoczem

- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może prowadzić do hipoksji tkankowej, taką jak niewydolność krążenia lub niewydolność oddechowa, świeży zawał mięśnia sercowego, wstrząs
- zaburzeniami czynności wątroby
- ostrym zatruciem alkoholem, alkoholizmem
- każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa - kwasica ketonowa)
- ciężka niewydolność nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min}$).
- lub cukrzycowym stanem przedśpiączkowym
- ostrymi stanami, które mogą wpłynąć na czynność nerek, takimi jak:
 - odwodnienie
 - ciężkie zakażenie
 - wstrząs
- donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych (patrz punkt 4.4)
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania pioglitazonu jednocześnie z innymi doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, choroby układu krążenia lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek [takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)]. Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi ($< 7,35$), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu ($> 5 \text{ mmol/l}$) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z $GFR < 30 \text{ ml/min}$ i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Upośledzenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dochodzić do upośledzenia czynności nerek, na przykład podczas rozpoczynania leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego albo podczas rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Retencja płynów i niewydolność serca

Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (np. przebyłym zawałem mięśnia sercowego lub objawową chorobą wieńcową lub pacjenci w podeszłym wieku) należy rozpocząć leczenie od najmniejszej dostępnej dawki pioglitazonu i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, przyrost masy ciała lub obrzęki. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem i insuliną lub u których w wywiadzie występowała niewydolność serca. Ponieważ insulina i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, jednoczesne stosowanie insuliny z produktem Glubrava może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych i niewydolności serca u pacjentów stosujących jednocześnie pioglitazon i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego należy przerwać leczenie produktem Glubrava.

Przeprowadzono badanie parametrów sercowo-naczyniowych leczenia pioglitazonem u pacjentów poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2. i wcześniej obecną poważniejszą chorobą dużych naczyń. Pioglitazon lub placebo dodano do dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego i sercowo-naczyniowego na okres do 3,5 roku. Badanie to wykazało zwiększenie liczby zgłaszanych przypadków niewydolności serca, które jednak nie prowadziło do wzrostu śmiertelności w tym badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważać z ostrożnością leczenie skojarzone z insuliną ze względu na podwyższone ryzyko ciężkiej niewydolności serca.

Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Rak pęcherza moczowego

W metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych stwierdzano przypadki raka pęcherza znacznie częściej w grupach otrzymujących pioglitazon (19 przypadków u 12 506 pacjentów, 0,15%) niż w grupach kontrolnych (7 przypadków u 10 212 pacjentów, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029). Po wyłączeniu z badania pacjentów, którzy przyjmowali badany produkt krócej niż przez rok, w chwili rozpoznania u nich raka pęcherza moczowego, odnotowano 7 przypadków (0,06%) raka pęcherza moczowego w grupach przyjmujących pioglitazon i 2 przypadki (0,02%) w grupach kontrolnych. Badania epidemiologiczne także sugerowały niewielki wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego u pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, chociaż nie wszystkie badania wykazały istotne statystycznie zwiększenie ryzyka.

Czynniki ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego należy ocenić przed wdrożeniem leczenia pioglitazonem (do czynników ryzyka należy wiek, palenie w przeszłości, narażenie na niektóre czynniki zawodowe lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejsza radioterapia obszaru miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy zbadać każdy przypadek krwiomoczu.

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem, jeżeli w trakcie leczenia wystąpi krwiomocz lub inne objawy, jak np. dysuria lub nietrzymanie moczu.

Monitorowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu pioglitazonu do sprzedaży rzadko zgłaszano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności hepatocytów (patrz punkt 4.8). Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śmiertelne, jednak związek przyczynowy ze stosowaniem produktu nie został ustalony. Dlatego, zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych produktem Glubrava. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem Glubrava należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Glubrava u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność AlAT > 2,5 razy większa od górnej granicy wartości prawidłowych) lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby.

Po rozpoczęciu stosowania produktu Glubrava zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych zgodnie z oceną kliniczną. Jeżeli podczas leczenia produktem Glubrava aktywność AlAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica wartości prawidłowych, należy jak najszybciej powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy przerwać stosowanie produktu, jeżeli aktywność AlAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica wartości prawidłowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję o kontynuacji leczenia produktem Glubrava przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczki należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pioglitazonu stwierdzono zwiększenie masy ciała pacjentów zależne od dawki, które może być spowodowane odkładaniem się tłuszczu i, w niektórych przypadkach, związane z retencją płynów. W pewnych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy kontrolować masę ciała.

Parametry hematologiczne

Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względny spadek o 4%) i hematokrytu (względny spadek o 4,1%), odpowiadające hemodylucji. W klinicznych badaniach porównawczych pioglitazonu podobne zmiany w obrazie krwi obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (hemoglobina – względne zmniejszenie o 3-4%, hematokryt – względne zmniejszenie o 3,6-4,1%).

Hipoglikemia

U pacjentów przyjmujących pioglitazon w ramach podwójnego leczenia doustnego z pochodną sulfonilomocznika może wystąpić ryzyko zależnej od dawki hipoglikemii; konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu na rynek produktów leczniczych z tiazolidynodionami, w tym z pioglitazonem, zgłaszano przypadki wystąpienia lub pogorszenia się cukrzycowego obrzęku płamki, któremu towarzyszy zmniejszenie ostrości widzenia. Wielu z tych pacjentów zgłosiło jednocześnie obrzęki obwodowe. Nie jest jasne, czy pioglitazon jest bezpośrednio związany z obrzękiem płamki, ale przepisując ten produkt należy zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia obrzęku płamki. Jeśli pacjenci zgłoszą zaburzenia ostrości widzenia należy rozważyć skierowanie na konsultację do okulisty.

Chirurgia

Ze względu na to, że produkt Glubrava zawiera chlorowodorek metforminy, jego podawanie musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna

Stosowanie jodowych środków kontrastowych

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie produktu Glubrava pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Zespół policystycznych jajników

W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek z zespołem policystycznych jajników leczonych pioglitazonem. Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę. W przypadku zajścia w ciążę należy przerwać terapię (patrz punkt 4.6).

Inne

W zbiorczej analizie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (patrz punkt 4.8).

Obliczona częstość złamań wynosiła 1,9 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych pioglitazonem i 1,1 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych produktem porównawczym. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowane u pacjentek w tym zbiorze danych dotyczących pioglitazonu wynosi zatem 0,8 złamania na 100 pacjentolat stosowania.

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują podobne ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn i u kobiet. W długotrwałym leczeniu pioglitazonem należy brać pod uwagę ryzyko złamań (patrz punkt 4.8).

Pioglitazon należy stosować ostrożnie, jeżeli jednocześnie przyjmowane są produkty lecznicze hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu (w zakresie zalecanego dawkowania) lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji dla produktu Glubrava. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje na temat substancji czynnych (pioglitazon i metformina).

Pioglitazon

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie AUC (pola powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Oznacza to, że w takim przypadku istnieje możliwość nasilenia objawów niepożądanych pioglitazonu w zależności od zastosowanej dawki. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (produkt

lecniczy indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie AUC pioglitazonu o 54%. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Glukokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), beta-2 agoniści i diuretyki mają wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie produktu leczniczego przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie produktu leczniczego przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetkę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenprokumonu i metforminy. Badania u ludzi nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450: 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, produktami leczniczymi blokującymi kanał wapniowy i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

Metformina

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu Glubrava musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Skojarzenia leków wymagające środków ostrożności podczas stosowania

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z produktem Glubrava konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Kationowe produkty lecznicze usuwane przez wydzielinę cewek nerkowych (np. cymetydyna) mogą wchodzić w reakcje z metforminą rywalizując o zwykłe systemy transportowe cewek nerkowych. W badaniu przeprowadzonym na siedmiu zdrowych ochotnikach wykazano, że cymetydyna podawana dwa razy na dobę w dawce 400 mg, zwiększyła ekspozycję ogólnoustrojową na metforminę (AUC) o 50% a C_{max} o 81%. Dlatego jeśli podaje się również kationowe produkty lecznicze, usuwane przez wydzielinę cewek nerkowych, należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmian w leczeniu cukrzycy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Produkt Glubrava nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę, leczenie produktem Glubrava należy przerwać.

Ciąża

Pioglitazon

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pioglitazonu u kobiet w ciąży. W badaniach pioglitazonu na zwierzętach wykazano szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Metformina

Dane na temat stosowania metforminy u kobiet w ciąży są ograniczone.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogenicznego ani nie wskazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w zakresie szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu Glubrava nie należy stosować podczas ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży należy zaprzestać leczenia produktem Glubrava.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy pioglitazon i metformina przenikają do mleka kobiet. Dostępne dane toksykologiczne u zwierząt wykazały wydzielanie pioglitazonu i metforminy w mleku samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka i (lub) niemowlęcia.

Produkt Glubrava jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach płodności zwierząt leczonych pioglitazonem nie stwierdzono wpływu na wskaźnik kopulacji, zapłodnienia czy płodności.

Płodność samców i samic szczurów była niezmienna, kiedy podawano metforminę w dawkach tak dużych jak 600 mg/kg na dobę, co stanowi prawie trzykrotność maksymalnej rekomendowanej dobowej dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Glubrava nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci, którzy doświadczyli zaburzeń wzroku powinni być ostrożni kiedy prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono badania kliniczne produktu Glubrava w tabletkach oraz pioglitazonu skojarzonego z metforminą (patrz punkt 5.1). Na początku leczenia może wystąpić ból brzucha, biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty. Są to bardzo częste reakcje, ale zwykle mijają samorzutnie w większości przypadków. Kwasica mleczanowa jest poważną reakcją, która może się pojawić bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) (patrz punkt 4.4), a inne reakcje, takie jak złamania kości, zwiększenie masy ciała oraz obrzęki mogą występować często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych w tabeli

Poniżej podano działania niepożądane występujące podczas podwójnie zaślepionych badań oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek zgodnie z terminologią przyjętą przez MedDRA, klasyfikując je według układów narządowych i częstości występowania. Częstość występowania definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością, a następnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych		
	Pioglitazon	Metformina	Glubrava
Zakażenia i infestacja			
zakażenia górnych dróg oddechowych	często		często
zapalenie zatok	niezbyt często		niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
rak pęcherza moczowego	niezbyt często		niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
niedokrwistość			często
Zaburzenia układu immunologicznego			
nadwrażliwość i reakcje uczuleniowe ¹	nieznana		nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
zmniejszone wchłanianie witaminy B12 ²		bardzo rzadko	bardzo rzadko
kwasica mleczanowa		bardzo rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego			
hipoestezja	często		często
bezsenna	niezbyt często		niezbyt często
bóle głowy			często
zaburzenia smaku		często	często
Zaburzenia oka			
zaburzenia wzroku ³	często		często
obrzęk płamki	nieznana		nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit⁴			
ból brzucha		bardzo często	bardzo często
biegunka		bardzo często	bardzo często
wzdęcia			niezbyt często
utrata apetytu		bardzo często	bardzo często
nudności		bardzo często	bardzo często
wymioty		bardzo często	bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
zapalenie wątroby ⁵		nieznana	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
rumień		bardzo rzadko	bardzo rzadko
świąd		bardzo rzadko	bardzo rzadko
pokrzywka		bardzo rzadko	bardzo rzadko

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych		
	Pioglitazon	Metformina	Glubrava
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
złamania kości ⁶	często		często
ból stawów			często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
krwimocz			często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
zaburzenia erekcji			często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
obrzęk ⁷			często
Badania diagnostyczne			
zwiększenie masy ciała ⁸	często		często
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ⁹	nieznana		nieznana
nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ⁵		nieznana	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

¹ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości u pacjentów stosujących pioglitazon. Reakcje te obejmowały: anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę.

² Długotrwałe leczenie metforminą może być powiązane ze zmniejszonym wchłanianiem witaminy B12 wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii, u pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną.

³ Zaburzenia wzroku zgłaszano zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. Objawy te są związane ze zmianami stężenia glukozy we krwi wywołującymi przejściowe obrzmienie i zmiany współczynnika załamania światła przez soczewkę oka.

⁴ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków mijają samorzutnie.

⁵ Pojedyncze przypadki: nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby lub zapalenie wątroby ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

⁶ Przeprowadzono zbiorczą analizę zgłoszonych zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą produkt porównawczy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 8100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7400 pacjentów leczonych produktem porównawczym do 3,5 roku. Większy odsetek złamań obserwowano u kobiet przyjmujących pioglitazon (2,6%) w porównaniu do kobiet przyjmujących produkt porównawczy (1,7%). Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3%) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych produktem porównawczym (1,5%). Podczas trwającego 3,5 roku badania PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1%; 1,0 złamań na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5%; 0,5 złamań na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych produktem porównawczym. Obserwowane zwiększone ryzyko złamań u kobiet przyjmujących pioglitazon w ramach tego badania wynosi zatem 0,5 złamań na 100 pacjentolat stosowania). Nie obserwowano wzrostu częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7%) w porównaniu do produktu porównawczego (2,1%). Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano złamania u pacjentów obu płci (patrz punkt 4.4).

⁷ W kontrolowanych badaniach porównawczych obrzęki zgłaszano u 6,3% pacjentów leczonych metforminą i pioglitazonem, podczas gdy dodanie sulfonilomocznika do leczenia metforminą spowodowało występowanie obrzęków u 2,2% pacjentów. Obrzęki miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie było konieczne przerwanie leczenia.

⁸ W kontrolowanych badaniach porównawczych średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących pioglitazon w monoterapii po roku wynosiło 2 - 3 kg. W badaniach schematów leczenia skojarzonego dołączenie pioglitazonu u osoby stosującej wcześniej metforminę powodowało zwiększenie masy ciała średnio o 1,5 kg w ciągu roku.

⁹ W badaniach klinicznych częstość występowania aktywności AlAT powyżej trzykrotnej górnej granicy wartości prawidłowych była taka sama jak w grupie placebo, ale mniejsza niż w grupach porównawczych, w których stosowano metforminę lub produkt leczniczy z grupy pochodnych sulfonilomocznika. Średnia aktywność enzymów wątrobowych zmniejszała się podczas stosowania pioglitazonu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych przypadki niewydolności serca zgłaszano z taką samą częstością u pacjentów stosujących pioglitazon, jak w grupach pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i pochodne sulfonilomocznika, ale liczba przypadków zwiększała się podczas leczenia skojarzonego z insuliną. W badaniu wyników leczenia u pacjentów z wcześniej obecną ciężką chorobą dużych naczyń częstość występowania ciężkiej niewydolności serca była o 1,6% większa dla pioglitazonu niż dla placebo, gdy został dodany do leczenia obejmującego insulinę. Nie prowadziło to jednak do zwiększenia śmiertelności w tym badaniu.

W badaniu tym u pacjentów otrzymujących pioglitazon i insulinę większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca obserwowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (9,7% w porównaniu do 4,0%). U pacjentów otrzymujących insulinę bez pioglitazonu częstość występowania niewydolności serca wynosiła 8,2% u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do 4,0% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Po wprowadzaniu leku do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności serca u osób leczonych pioglitazonem. Częściej zgłaszano je, gdy pioglitazon był stosowany w skojarzeniu z insuliną lub u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, pacjenci przyjmowali pioglitazon w dawce większej niż maksymalna zalecana dawka dobową, tj. 45 mg. Przyjmowanie najwyższej zgłoszonej dawki: 120 mg na dobę przez cztery dni, a następnie 180 mg na dobę przez siedem dni, nie wiązało się z żadnymi objawami.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu.

Najbardziej skuteczną metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, złożone produkty lecznicze doustne zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD05.

Glubrava zawiera dwie substancje czynne hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: pioglitazon, należący do grupy tiazolidynodionów i chlorowodorek metforminy, należący do grupy biguanidów. Tiazolidynodiony działają pierwotnie przez redukcję oporności na insulinę, a biguanidy działają pierwotnie przez zmniejszenie wytwarzania endogennej glukozy w wątrobie.

Jednoczesne stosowanie pioglitazonu z metforminą

Działanie produktu leczniczego złożonego z pioglitazonu 15 mg i metforminy 850 mg w tabletkę podawanego dwa razy na dobę (N = 201), pioglitazonu 15 mg (N = 189) i metforminy 850 mg (N = 210) poddano ocenie w podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu, prowadzonym w grupach równoległych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ze średnim wyjściowym poziomem HbA_{1c} o wartości 9,5%. Terapie wcześniej przyjmowanymi produktami leczniczymi przeciw cukrzycy były przerywane na okres 12 tygodni przed dokonaniem pomiarów wyjściowych. Po upływie 24 tygodni leczenia pierwszorzędowy punkt końcowy przeciętnej zmiany poziomu HbA_{1c} w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosił -1,83% w grupie przyjmującej preparat złożony w porównaniu do -0,96% w grupie przyjmującej pioglitazon ($p < 0,0001$) i -0,99% w grupie przyjmującej metforminę ($p < 0,0001$).

Profil bezpieczeństwa uzyskany w tym badaniu odzwierciedlił znane już reakcje niepożądane odnotowywane przy stosowaniu indywidualnych produktów i nie wykazał żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem.

Pioglitazon

Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksosomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

U pacjentów z cukrzycą typu 2. uzyskuje się lepsze wyrównanie glikemii na czczo i po posiłkach. Lepsze wyrównanie glikemii jest związane ze zmniejszeniem stężenia insuliny w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Aby oszacować czas, po którym można stwierdzić, że leczenie nie powiodło się (HbA_{1c} $\geq$ 8.0% po pierwszych sześciu miesiącach terapii), badanie kliniczne pioglitazonu w porównaniu z gliklazydem w monoterapii przedłużono do dwóch lat. Analiza Kaplana-Meiera wykazała krótszy czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie stosowania gliklazydu w porównaniu ze stosowaniem pioglitazonu. Po upływie dwóch lat wyrównanie glikemii (określone jako HbA_{1c} < 8.0%) utrzymano u 69% pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z 50% pacjentów leczonych gliklazydem. W dwuletnim badaniu porównującym pioglitazon z gliklazydem w skojarzeniu z metforminą wyrównanie glikemii - mierzone jako przeciętna zmiana HbA_{1c} w porównaniu ze stanem wyjściowym - po upływie roku było podobne w obu grupach pacjentów. Stopień pogarszania się HbA_{1c} w drugim roku badania był mniejszy w grupie pioglitazonu w porównaniu z grupą gliklazydu.

W badaniu kontrolowanym placebo pacjenci z niedostateczną kontrolą glikemii mimo trzymiesięcznego okresu optymalizacji insuliny zostali zrandomizowani do otrzymywania pioglitazonu lub placebo przez 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących pioglitazon stwierdzono

średnie zmniejszenie HbA_{1c} o 0,45% w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie samą insuliną oraz zmniejszenie dawki insuliny w grupie leczonej pioglitazonem.

Analiza metodą HOMA pokazuje, że pioglitazon poprawia czynność komórek beta oraz zwiększa wrażliwość komórek na insulinę. Badania kliniczne trwające dwa lata wykazały utrzymywanie się tego działania.

W badaniach klinicznych trwających jeden rok pioglitazon konsekwentnie wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie stosunku albumin do kreatyniny w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Działanie pioglitazonu (45 mg w monoterapii, w porównaniu z placebo) oceniano w 18-tygodniowym badaniu z udziałem niewielkiej liczby pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie produktu leczniczego powodowało istotne zwiększenie masy ciała. Obserwowano istotne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w innych okolicach. Podobnym zmianom rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w czasie przyjmowania pioglitazonu towarzyszyło zwiększenie wrażliwości na insulinę. W większości badań klinicznych u pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zmniejszenie całkowitego stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo; zaobserwowano niewielkie, ale klinicznie nieistotne zwiększenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniach klinicznych trwających maksymalnie dwa lata pioglitazon zmniejszał całkowite stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo, metforminą albo gliklazydem. Pioglitazon nie powodował statystycznie istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z placebo, a w porównaniu z metforminą i gliklazydem obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniu trwającym 20 tygodni pioglitazon zmniejszał stężenie triglicerydów na czczo. Ponadto, dzięki oddziaływaniu na wchłonięte, jak również syntetyzowane przez wątrobę triglicerydy, zmniejszał nadmiar triglicerydów we krwi po posiłku. Przebiegało to niezależnie od oddziaływania pioglitazonu na glikemię i różniło się znamienne statystycznie od działania glibenklamidu.

W badaniu parametrów sercowo-naczyniowych leczenia PROactive przeprowadzono randomizację 5238 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wcześniej obecną ciężką chorobą dużych naczyń do otrzymywania pioglitazonu lub placebo jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego i układu sercowo-naczyniowego przez okres do 3,5 roku. Średnia wieku w badanej populacji wynosiła 62 lata, a średni czas zachorowania na cukrzycę wynosił 9,5 roku. Około jedna trzecia pacjentów otrzymywała insulinę w skojarzeniu z metforminą i (lub) pochodną sulfonilomocznika. W celu zakwalifikowania się do udziału w badaniu pacjenci musieli spełniać jedno lub więcej z następujących kryteriów: zawał mięśnia sercowego, udar, przeszłokrwotoczna interwencja sercowa lub wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych, ostry zespół wieńcowy, choroba wieńcowa lub niedrożność tętnic obwodowych. Prawie połowa pacjentów była po przebytym zawale mięśnia sercowego, a około 20% po udarze. Około połowa badanej populacji spełniała co najmniej dwa kryteria włączenia w zakresie wywiadu sercowo-naczyniowego. Prawie wszyscy pacjenci (95%) otrzymywali sercowo-naczyniowe produkty lecznicze (beta-blokery, inhibitory ACE, antagonistów angiotensyny II, blokery kanału wapniowego, nitraty, diuretyki, kwas acetylosalicylowy, statyny, fibraty).

Chociaż badanie zakończyło się niepowodzeniem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, złożonego z wszystkich przyczyn, niekończącego się zgonem zawału mięśnia sercowego, udaru, ostrego zespołu wieńcowego, rozleglejszej amputacji kończyny dolnej, rewaskularyzacji wieńcowej i rewaskularyzacji kończyny dolnej, wyniki sugerują brak długoterminowych następstw sercowo-naczyniowych związanych ze stosowaniem pioglitazonu. Nastąpiło natomiast zwiększenie częstości występowania obręzków, przyrostu masy ciała i niewydolności serca. Nie zaobserwowano zwiększenia śmiertelności z powodu niewydolności serca.

Metformina

Metformina jest biguanidem o aktywności przeciwhiperglikemicznej, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy. Nie stymuluje wydzielania insuliny i z tego powodu nie prowadzi do hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- przez redukowanie wątrobowej produkcji glukozy, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy
- w mięśniach, przez niewielkie podwyższenie wrażliwości na insulinę, poprawia obwodowy wychwyt i utylizację glukozy
- przez opóźnianie jelitowej absorpcji glukozy.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntetazę glikogenu. Metformina zwiększa wydolność transportu specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metformina ma pozytywny wpływ na metabolizm lipidów. Zostało to wykazane z zastosowaniem dawek terapeutycznych w kontrolowanych średniookresowych i długookresowych badaniach klinicznych: metformina redukuje stężenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz triglicerydów.

Prospektywne randomizowane (UKPDS) badanie wykazało długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka jakiegokolwiek zależnego od cukrzycy powikłania w grupie stosującej metforminę (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p = 0,0023$, i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p = 0,0034$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zależnej od cukrzycy śmiertelności: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjentolat, $p = 0,017$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,011$), i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,021$)
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Glubrava we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Glubrava

Badania nad biorównoważnością wśród zdrowych ochotników wykazały, że produkt Glubrava jest biorównoważny z podawaniem pioglitazonu i metforminy w postaci oddzielnych tabletek.

Pokarm nie wpływał na AUC i C_{max} pioglitazonu podczas podawania produktu Glubrava zdrowym ochotnikom. Jednakże w przypadku podawanej po posiłku metforminy średni AUC i C_{max} były niższe (odpowiednio o 13% i 28%). T_{max} był opóźniony przez jedzenie średnio o 1,9 godz. w przypadku pioglitazonu i 0,8 godz. w przypadku metforminy.

Poniższe stwierdzenia dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych produktu Glubrava.

Pioglitazon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pioglitazon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie niezmienionego pioglitazonu w osoczu występuje zazwyczaj po 2 godzinach po podaniu produktu leczniczego. Obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia produktu leczniczego w osoczu po zastosowaniu dawki od 2 mg do 60 mg. Stan równowagi dynamicznej jest osiągany po 4-7 dniach podawania produktu leczniczego. Wielokrotne podanie pioglitazonu nie prowadzi do kumulacji produktu leczniczego ani jego metabolitów w organizmie. Wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Całkowita biodostępność wynosi więcej niż 80%.

Dystrybucja

Przybliżona objętość dystrybucji pioglitazonu u ludzi wynosi 0,25 l/kg mc.

Pioglitazon i wszystkie jego czynne metabolity są w bardzo dużym stopniu (> 99%) związane z białkami osocza.

Metabolizm

Pioglitazon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, gdzie alifatyczne grupy metylenowe ulegają hydroksylacji. W reakcji uczestniczy głównie izoenzym 2C8 cytochromu P450, chociaż w mniejszym stopniu mogą w niej także brać udział inne izoenzymy. Trzy metabolity z sześciu wykrytych metabolitów (M-II, M-III i M-IV) są aktywne. Biorąc pod uwagę działanie, stężenia i stopień wiązania z białkami, pioglitazon i jego metabolit M-III w równym stopniu odpowiadają za działanie farmakologiczne. Określone w ten sam sposób działanie metabolitu M-IV jest około trzy razy silniejsze niż pioglitazonu, natomiast działanie metabolitu M-II jest minimalne.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby pioglitazon hamował którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie stwierdzono, aby u ludzi występowała indukcja głównych ulegających indukcji izoenzymów cytochromu P450, tj. 1A, 2C8/9 i 3A4.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Wykazano, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) lub ryfampicyny (produktu leczniczego indukującego cytochrom P450 2C8) może, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenie pioglitazonu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

U ludzi po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem pioglitazonu aktywność wydalonego znacznika wykrywano głównie w kale (55%), a w mniejszym stopniu w moczu (45%). U zwierząt zarówno w kale, jak i w moczu można wykryć tylko niewielkie ilości niezmienionego pioglitazonu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji niezmienionego pioglitazonu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 6 godzin, a okres półtrwania wszystkich czynnych metabolitów wynosi od 16 do 23 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Badania po podaniu pojedynczej dawki wykazują liniowość parametrów farmakokinetycznych w zakresie dawek terapeutycznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych produktu leczniczego w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i u młodszych osób.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w osoczu jest mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lecz klirens substancji macierzystej po podaniu doustnym jest podobny. Z tego powodu stężenie wolnego (niezwiązanego) pioglitazonu nie zmienia się.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Całkowite stężenie pioglitazonu w osoczu nie zmienia się, lecz wzrasta objętość dystrybucji produktu leczniczego. Powoduje to zmniejszenie wewnętrznego klirensu pioglitazonu ze wzrostem niezwiązanej frakcji produktu leczniczego.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnej dawce metforminy, t_{max} jest osiągane w 2,5 h. Całkowita biodostępność metforminy w tabletkach 500 mg wynosi u zdrowych pacjentów około 50-60%. Po podaniu doustnym niezaabsorbowana frakcja wykrywana w stolcu wynosiła 20-30%.

Po podaniu doustnym, absorpcja metforminy jest wysycalna i niekompletna. Uznaje się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa. W czasie stosowania zwykłych dawek i schematów dawkowania metforminy stan stacjonarny stężenie jest osiągane w ciągu 24-48 h i wynosi zwykle mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy w osoczu (C_{max}) nie przekroczyło 4 µg/ml, nawet po zastosowaniu maksymalnych dawek.

Pokarm zmniejsza stopień absorpcji i lekko opóźnia absorpcję metforminy. Po podaniu doustnym dawki 850 mg, o 40% zmniejszyło się maksymalne stężenie w osoczu, o 25% zmniejszyło się AUC i o 35 min wydłużył się czas występowania maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest znikome. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze od maksymalnego stężenia w osoczu i jest osiągane w podobnym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najpewniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia V_d zawarta była w przedziale 63–276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w stanie niezmienionym. Nie zidentyfikowano metabolitów u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, wskazując na to, że metformina jest wydalana drogą filtracji kłębkowej i wydzielania cewkowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 6,5 h. Kiedy czynność nerek jest zaburzona, klirens nerkowy jest obniżony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i w związku z tym okres połowicznej eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do wzrostu poziomów metforminy w osoczu.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu miejscowym wchłanianie metforminy ulega nasyceniu i jest niekompletne. Zakłada się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy nie jest liniowa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań na zwierzętach z jednoczesnym zastosowaniem produktów zawartych w produkcie leczniczym Glubrava. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych oddzielnie z pioglitazonem lub metforminą.

Pioglitazon

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu pioglitazonu myszom, szczurom, psom i małpom obserwowano stałe zwiększenie objętości osocza z hemodylucją, niedokrwistość i odwracalny przerost odśrodkowy serca. Stwierdzano także zwiększone odkładanie się tłuszczu i nacieki tłuszczowe. Opisane zmiany wykrywano u różnych gatunków, gdy stężenia produktu

lecniczego były do 4 razy mniejsze od stężeń uzyskiwanych u pacjentów podczas leczenia lub równe tym stężeniom. W badaniach na zwierzętach obserwowano zahamowanie wzrostu płodu. To działanie można było przypisać hamującemu działaniu pioglitazonu na hiperinsulinemię u samic oraz na zwiększoną w czasie ciąży oporność na insulinę, co prowadziło do zmniejszonej dostępności substratów metabolicznych dla rozwijającego się płodu.

Badania genotoksyczności, obejmujące zestaw różnorodnych testów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie wykryły genotoksycznego działania pioglitazonu. U szczurów otrzymujących pioglitazon przez okres do 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania rozrostu nabłonka pęcherza moczowego (u samców i samic) i nowotworów wywodzących się z nabłonka pęcherza moczowego (u samców).

Tworzenie się i obecność kamieni moczowych u samca szczura oraz następujące w wyniku tego podrażnienie i rozrost nabłonka pęcherza moczowego stanowiło mechanistyczną podstawę do obserwacji odpowiedzi rakotwórczej. 24-miesięczne mechanistyczne badania na samcach szczurów dowiodły, że przyjmowanie pioglitazonu prowadziło do zwiększenia częstości występowania zmian rozrostowych w pęcherzu moczowym. Zakwaszenie pokarmem znacząco zmniejszało częstość występowania guzów nowotworowych, ale nie znosiło ich występowania. Obecność mikrokryształów zaostrzała odpowiedź rozrostową, ale nie rozpatrywano jej jako głównej przyczyny zmian rozrostowych. Znaczenie dla ludzi wniosków o działaniu rakotwórczym produktu leczniczego u samca szczura nie może być wykluczone.

U samców i samic myszy produkt leczniczy nie indukował powstania guzów. U psów i małp, którym podawano pioglitazon przez okres do 12 miesięcy, nie obserwowano rozrostu ściany pęcherza moczowego.

W modelu zwierzęcym rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP) leczenie dwoma innymi produktami leczniczymi z grupy tiazolidynodionów prowadziło do zwiększenia liczby guzów w okrężnicy. Znaczenie tych danych nie jest ustalone.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna
Powidon (K30)
Kroscanna celuloza sodowa
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 8000
Talk
Dwutlenek tytanu (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium;

Opakowanie zawiera 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 180 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 grudnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 listopada 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glubrava 15 mg/850 mg tabletki powlekane

pioglitazon/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku) oraz 850 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane.

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

50 tabletek

56 tabletek

60 tabletek

90 tabletek

98 tabletek

180 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Głubrava tabletki 15 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glubrava 15 mg/850 mg tabletki

pioglitazon/chlorowodorek metforminy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

SKRÓTY DNI TYGODNIA NA OPAKOWANIACH KALENDARZOWYCH:

Pon. 1	Pon. 2
Wt. 1	Wt. 2
Śr. 1	Śr. 2
Czw. 1	Czw. 2
Piąt. 1	Piąt. 2
Sob. 1	Sob. 2
Niedz. 1	Niedz. 2

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Glubrava 15 mg/850 mg Tabletki powlekane pioglitazon/chlorowodorek metforminy

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Glubrava i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Glubrava
3. Jak stosować lek Glubrava
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Glubrava
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Glubrava i w jakim celu się go stosuje

Lek Glubrava zawiera pioglitazon i metforminę, które są lekami przeciwcukrzycowymi, stosowanymi do obniżania stężenia cukru we krwi.

Jest on stosowany u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2. (insulinoniezależnej), kiedy leczenie samą metforminą jest niewystarczające. Ten typ 2. cukrzycy zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych szczególnie w rezultacie osobniczej nadwagi oraz gdy organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny (hormon, który kontroluje stężenie cukru we krwi), lub nie może efektywnie użyć insuliny wyprodukowanej.

Lek Glubrava pomaga kontrolować stężenie cukru (glukozy) we krwi u osób chorych na cukrzycę typu 2., pomagając w lepszym wykorzystaniu wytwarzanej przez organizm insuliny. Jeśli nie nastąpi poprawa kontroli stężenia cukru w okresie od 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania leku Glubrava, lek należy odstawić.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Glubrava

Kiedy nie stosować leku Glubrava

- jeśli pacjent ma uczulenie na pioglitazon, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca lub wystąpiła niewydolność serca w przeszłości.
- jeśli pacjent przeszedł niedawno zawał serca, ma ciężkie zaburzenia krążenia włącznie ze wstrząsem lub utrudnionym oddychaniem.
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- jeśli pacjent nadmiernie spożywa alkohol (codziennie albo tylko od czasu do czasu).
- jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (duże stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka z objawami jak nagle zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ryzyko kwasicy mleczanowej”) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu

przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.

- jeżeli pacjent ma raka pęcherza lub miał raka pęcherza w przeszłości.
- jeżeli u pacjenta występuje krew w moczu i nie zostało to ocenione przez lekarza.
- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek.
- jeśli pacjent cierpi na ciężką infekcję lub odwodnienie.
- jeśli pacjent ma zaplanowane prześwietlenie rentgenowskie z zastosowaniem wstrzykiwanego barwnika, należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, ponieważ przyjmowania leku Glubrava musi być przerwane na pewien okres, przed badaniem i po badaniu.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Glubrava należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą (patrz również Punkt 4).

- jeśli występują choroby serca. U niektórych pacjentów chorych od wielu lat na cukrzycę typu 2. oraz na serce lub po udarze, którzy byli leczeni pioglitazonem i insuliną razem wystąpiła niewydolność serca. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy niewydolności serca, takie jak nietypowe skrócenie oddechu lub nagłe zwiększenie masy ciała, lub miejscowy obrzęk.
- jeśli występuje zatrzymanie wody (retencja płynów) lub występują problemy niewydolności serca szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, które również mogą powodować (zatrzymanie) retencję płynów.
- jeśli u pacjenta występuje związana z cukrzycą choroba oczu zwana obrzękiem plamki żółtej (opuchnięcie tylnej części oka), należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu, jeśli zauważy się jakiegokolwiek zaburzenia widzenia.
- jeśli występują cysty na jajnikach (zespół policystycznych jajników). Glubrava może zwiększyć prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, ponieważ może wystąpić ponowna owulacja. Pacjentki, których to dotyczy, powinny stosować odpowiednią antykoncepcję w celu uniknięcia nieplanowej ciąży.
- jeśli występują choroby wątroby. Przed zastosowaniem leku Glubrava należy wykonać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. Badanie powinno być powtarzane co jakiś czas. Należy natychmiast poinformować lekarza; jeśli wystąpią objawy niewydolności wątroby, (jak nietypowe złe samopoczucie, wymioty, bóle żołądka, zmęczenie, utrata apetytu i (lub) ciemny mocz) należy sprawdzić czynności wątroby.

Może także wystąpić zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość). Lekarz może wykonać badania krwi w celu monitorowania liczby krwinek i czynności wątroby.

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Glubrava może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się także w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Glubrava, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Glubrava i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Podczas leczenia lekiem Glubrava lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Glubrava podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Glubrava.

Hipoglikemia

Jeśli pacjent przyjmuje lek Glubrava z innymi lekami przeciwcukrzycowymi jest wielce prawdopodobne, że stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych (hipoglikemia). Jeśli wystąpią objawy hipoglikemii, takie jak osłabienie, zawroty głowy, zwiększona potliwość, szybkie bicie serca, zaburzenia widzenia lub trudności z koncentracją, należy przyjąć trochę cukru, aby ponownie zwiększyć stężenie cukru we krwi. Jeśli nie ma się pewności jak je rozpoznać, należy poprosić lekarza prowadzącego o dodatkowe informacje. Zaleca się, by mieć zawsze przy sobie kostki cukru, słodycze, ciastka lub słodzony sok owocowy. Należy regularnie kontrolować stężenie cukru we krwi lub w moczu.

Złamania kości

Zaobserwowano większą liczbę złamań kości u pacjentów, szczególnie u kobiet, przyjmujących pioglitazon. Podczas leczenia cukrzycy lekarz weźmie te informacje pod uwagę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Glubrava a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Glubrava przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Glubrava.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Pacjent może wymagać częstszych kontroli stężenia glukozy we krwi i ocen czynności nerek lub też modyfikacji dawki leku Glubrava przez lekarza. Niektóre leki mogą osłabiać lub nasilać działanie leku Glubrava na stężenie cukru we krwi pacjenta.

Następujące leki mogą nasilać działanie obniżające stężenie cukru we krwi wywierane przez lek Glubrava powodując ryzyko hipoglikemii (małe stężenie cukru):

- gemfibrozyl (w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu)
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE) i antagoniści receptora angiotensyny II (w celu leczenia nadciśnienia tętniczego)
- cymetydyna (w celu zmniejszenia wydzielania kwasu żołądkowego)

Następujące leki mogą zmniejszać działanie obniżające stężenie cukru we krwi wywierane przez lek Glubrava. Może to prowadzić do ryzyka wystąpienia hiperglikemii (duże stężenie cukru):

- ryfampicyna (w celu leczenia gruźlicy i innych zakażeń)
- glikokortykosteroidy (w celu leczenia uczuleń i zapaleń)
- beta-2-agoniści (w celu leczenia astmy)
- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne)

Inne:

leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb),

Stosowanie leku Glubrava z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Glubrava, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ryzyko kwasicy moczowej”).

Ciąża i karmienie piersią

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Nie należy stosować tego leku w ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę, lekarz zaleci odstawienie leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku Glubrava”).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie żadnych maszyn, jednak należy być ostrożnym, jeśli występują zaburzenia wzroku.

Glubrava zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Glubrava

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletkę dwa razy na dobę. W razie konieczności lekarz może zalecić inną dawkę. Jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek, lekarz może przepisać mniejszą dawkę, którą należy podawać w oddzielnych tabletkach pioglitazonu i metforminy.

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Aby zmniejszyć ryzyko rozstroju żołądka tabletki należy zażywać podczas lub zaraz po posiłku.

Osoby stosujące specjalną dietę cukrzycową powinny nadal jej przestrzegać podczas przyjmowania leku Glubrava.

Pacjenci powinni regularnie sprawdzać masę ciała. Należy poinformować lekarza, jeżeli masa ciała się zwiększy.

Podczas stosowania leku Glubrava lekarz zaleci przeprowadzanie okresowych badań krwi. Celem badań jest sprawdzenie, czy wątroba pracuje prawidłowo. Co najmniej raz w roku (lub częściej w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek) lekarz sprawdzi, czy nerki pracują w prawidłowy sposób.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Glubrava

Jeżeli przez przypadek pacjent zażyje zbyt wiele tabletek leku lub jeżeli inna osoba lub dziecko przyjęło lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Stężenie cukru we krwi może gwałtownie zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych i należy je zwiększyć przyjmując cukier. Zaleca się, aby pacjent miał przy sobie kostki cukru, cukierki, ciastka lub słodki sok owocowy.

Pominięcie zastosowania leku Glubrava

Należy przyjmować lek Glubrava codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować pominiętej dawki i przyjąć następną dawkę zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Glubrava

Lek Glubrava powinien być stosowany każdego dnia, żeby miał właściwe działanie. Przerwanie przyjmowania leku Glubrava może spowodować zwiększenie stężenia cukru we krwi. Należy poinformować lekarza zanim nastąpi przerwanie leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W szczególności u pacjentów występowały następujące działania niepożądane:

Lek Glubrava może bardzo rzadko powodować (może wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10 000) wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego, określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **natychmiast przerwać przyjmowanie leku Glubrava i skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

Rak pęcherza występował niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) u pacjentów przyjmujących lek Glubrava. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują obecność krwi w moczu, ból w czasie oddawania moczu lub nagłą potrzebę oddania moczu. W przypadku zaobserwowania dowolnego z powyższych objawów niepożądanych, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Ponadto, u pacjentów przyjmujących lek Glubrava wraz z insuliną często (nie częściej niż u 1 na 10 osób) występował miejscowy obrzęk. W przypadku wystąpienia tego działania, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Złamania kości obserwowano często (nie częściej niż u 1 na 10 osób) u pacjentek stosujących lek Glubrava i zgłaszano je także u pacjentów przyjmujących lek Glubrava (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W przypadku zaobserwowania tego działania niepożądanego, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Ponadto, u pacjentów stosujących lek Glubrava (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) zgłaszano nieostre widzenie spowodowane obrzękiem (lub płynem) w tylnej części oka (obrzęk płamki żółtej). Jeżeli ten objaw wystąpi u pacjenta po raz pierwszy, należy jak najszybciej skonsultować się z lekarzem. Również jeżeli u pacjenta występuje niewyraźne widzenie i objawy ulegną pogorszeniu, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszano występowanie reakcji uczuleniowych o nieznanej częstości (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) u pacjentów stosujących lek Glubrava. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja uczuleniowa, w tym pokrzywka lub obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, który

może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu, należy przestać stosować ten lek oraz natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

U niektórych pacjentów stosujących lek Glubrava wystąpiły następujące objawy niepożądane

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

- ból żołądka
- złe samopoczucie (nudności)
- wymioty
- biegunka
- utrata apetytu

Często

- zwiększenie masy ciała
- ból głowy
- zakażenie układu oddechowego
- zaburzenia widzenia
- ból stawów
- impotencja
- obecność krwi w moczu
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- otępienie
- zaburzenia smaku

Niezbyt często

- zapalenie zatok
- wzdęcia
- trudności w zasypianiu (bezsenność)

Bardzo rzadko

- zmniejszenie ilości witaminy B₁₂ w krwi
- zaczerwienienie skóry
- podrażnienia skóry
- wypukła i swędząca wysypka (pokrzywka)

Nieznane

- zapalenie wątroby
- nieprawidłowości funkcji działania wątroby (zmiany enzymów wątrobowych)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Glubrava

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po skrócie: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Glubrava

- Substancjami czynnymi leku są pioglitazon oraz chlorowodorek metforminy. Jedna tabletka zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru) i 850 mg chlorowodoru metforminy.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, powidon (K30), kroskarmeloza sodowa, stearynian magnezu, hypromeloza, makrogol 8000, talk, dwutlenek tytanu (E171).

Jak wygląda lek Glubrava i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Glubrava (tabletki) są barwy białej lub kremowej, podłużne, wypukłe, z oznaczeniem „15/850” na jednej stronie i „4833M” na drugiej. Są one pakowane w blistry (aluminium/aluminium) zawierające 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 lub 180 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wytwórca:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.