

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Glubrava 15 mg/850 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Tablete so bele ali skoraj bele barve, podolgovate, filmsko obložene, z oznako '15 / 850' na eni in '4833M' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Glubrava je indicirano kot drugi izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih, še posebno pri bolnikih s čezmerno telesno maso, pri katerih ni možno vzdrževati primerne koncentracije glukoze v krvi z največjim dovoljenim peroralnim odmerkom metformina samega.

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA_{1c}). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Priporočeni odmerek zdravila Glubrava je 30 mg/dan pioglitazona in 1.700 mg/dan metforminijevega klorida (dan v obliki ene tablete zdravila Glubrava 15 mg/850 mg dvakrat na dan).

Preden se bolnika prevede na zdravljenje z zdravilom Glubrava, je treba najprej prilagoditi odmerek pioglitazona (dodajanje k optimalnemu odmerku metformina).

Če je klinično sprejemljivo, se sme razmisliti o neposredni zamenjavi iz monoterapije z metforminom na zdravljenje z zdravilom Glubrava.

Posebne populacije

Starejši

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice in zaradi starostnega nagnjenja k zmanjšanju ledvičnega delovanja je pri starejših bolnikih, ki jemljejo zdravilo Glubrava, potrebno redno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerke zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

Ledvična okvara

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Glubrava, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazon
60 do 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Brez prilagajanja odmerka Največji dnevni odmerek je 45 mg.
45 do 59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	
30 do 44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	
< 30	Metformin je kontraindiciran.	

Jetrna okvara

Zdravila Glubrava pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Glubrava pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode. Jemanje zdravila Glubrava med obrokom ali neposredno po njem lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Glubrava je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- srčnemu popuščanju ali anamnezi srčnega popuščanja (klasifikacija NYHA, stadiji I do IV);
- raku sečnega mehurja ali raku sečnega mehurja v anamnezi;
- neraziskani makroskopski hematuriji;
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki so lahko vzrok hipoksije tkiv, npr. srčno ali respiratorno popuščanje, nedaven miokardni infarkt, šok;
- oslavljenem delovanju jeter;
- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu;
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- diabetični komi;
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min);
- akutnih stanjih, ki lahko spremenijo delovanje ledvic:
 - dehidraciji;
 - hudih okužbah;

- šoku;
- intravenski uporabi jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);
- dojenju (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kliničnih izkušenj s pioglitazonom v trojni kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ni.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje Glubrava začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem Glubrava in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih, glejte poglavje 4.2. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Pri starejših bolnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in asimptomatsko. V primerih, ko lahko pride do oslabljenega delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je potrebna posebna previdnost.

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatsko koronarno arterijsko bolezen ali v primeru starejših bolnikov), mora zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma višati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema; posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo. V času trženja zdravila so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Ker sta tako insulin kot pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje insulina in zdravila Glubrava poveča tveganje za edeme. Po prihodu zdravila na trg so o primerih perifernega edema in srčnega popuščanja poročali tudi pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s pioglitazonom in z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje z zdravilom Glubrava ukiniti.

Kardiovaskularno študijo izida s pioglitazonom so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so

dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let. Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja, vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

Starejši

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z inzulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak sečnega mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

Rak sečnega mehurja

O primerih raka sečnega mehurja so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15%) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07%) $HR = 2,64$ (95% IZ 1,11-6,31, $p = 0,029$). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze raka sečnega mehurja preiskovanemu zdravilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06%) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02%) v kontrolnih skupinah. Tudi epidemiološke študije kažejo malo večje tveganje za rak sečnega mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, čeprav pri vseh študijah povečanje tveganja ni bilo statistično signifikantno.

Dejavnike tveganja za rak sečnega mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

Spremljanje delovanja jeter

V postmarketinških izkušnjah s pioglitazonom so poročali o redkih primerih povišanih jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o smrti, vzročna povezava ni bila ugotovljena.

Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Glubrava, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Glubrava. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi vrednostmi jetrnih encimov ($ALT > 2,5$ -kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimi koli drugimi znaki jetrne bolezni, zdravljenja z zdravilom Glubrava ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Glubrava je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem z zdravilom Glubrava ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT ostanejo > 3 -kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika z zdravilom Glubrava nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravilo ukiniti.

Pridobivanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opažali z odmerkom povezano pridobivanje telesne mase, ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V

nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati.

Hematologija

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4% relativno znižanje) in hematokrita (4,1% relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opažali v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3–4% in hematokrit 3,6-4,1% relativna znižanja).

Hipoglikemija

Bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem zdravljenju s sulfonilsečnino, so lahko izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine.

Očesne bolezni

Pri postmarketinškem spremljanju zdravila so poročali o nastopu ali poslabšanju diabetičnega makularnega edema s poslabšanjem ostrine vida pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom. Pri mnogih od teh bolnikov so poročali o sočasnem perifernem edemu. Ni znano, če je med pioglitazonom in makularnim edemom direktna povezava, zato naj bodo zdravniki pozorni na možnost makularnega edema pri bolnikih s poslabšano ostrino vida in naj razmislijo o napotitvi bolnika k oftalmologu.

Kirurgija

Ker zdravilo Glubrava vsebuje metformin hidroklorid, je treba jemanje le-tega prekiniti v času operativnega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Glubrava je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Sindrom policističnih jajčnikov

Zaradi okrepitve delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovitev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Drugo

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah (glejte poglavje 4.8).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolnikov-let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlom na 100 bolnikov-let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolnikov-let uporabe.

Nekatere epidemiološke študije so pokazale podobno povečano tveganje za zlome tako pri moških kot ženskah. Pri dolgoročnem zdravljenju bolnikov s pioglitazonom je treba upoštevati tveganje za zlome (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasnem dajanju z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je treba prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije interakcij za zdravilo Glubrava niso bile narejene. Sledeče navedbe odražajo dostopne podatke o posameznih zdravilnih učinkovinah (pioglitazonu in metforminu).

Pioglitazon

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja od odmerka odvisnih neželenih dogodkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila treba znižati odmerek pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) povzroči 54% zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina potrebno povišati odmerek pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), agonisti beta 2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. O slednjem je potrebno bolnika informirati, potrebno pa je tudi pogosteje določati koncentracijo glukoze v krvi, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, odmerek antidiabetikov prilagodimo med zdravljenjem z drugimi zdravili in po ukinitvi zdravljenja z njimi.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Če je potrebno, odmerek antidiabetikov prilagodimo med zdravljenjem z drugimi zdravili in po ukinitvi zdravljenja z njimi.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenpropionona in metformina. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglobitvenih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije nobenega podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in zaviralci reduktaze HMGCoA, ni pričakovati.

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Glubrava je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z Glubrava je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Pri kationskih zdravilih, ki se izločajo z ledvično tubulno sekrecijo (npr. cimetidin), lahko zaradi tekmovanja za skupne ledvične tubulne transportne sisteme pride do interakcije z metforminom. Raziskava pri sedmih zdravih prostovoljcih je pokazala, da je cimetidin, ki ga je bolnik prejemal v odmerku 400 mg dvakrat na dan, povečal sistemsko izpostavljenost metforminu (AUC) za 50% in C_{max} za 81%. Zato je potrebno pri sočasnem jemanju kationskih zdravil, ki se izločajo z ledvično tubulno sekrecijo, skrbno spremljati koncentracijo glukoze v krvi, prilagoditev odmerka znotraj priporočljivega odmerjanja in spremembe pri zdravljenju sladkorne bolezni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / Kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravila Glubrava ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Če želi bolnica zanositi, je treba zdravljenje z zdravilom Glubrava prekiniti.

Nosečnost

Pioglitazon

Ni zadostnih podatkov o uporabi pioglitazona pri nosečnicah. Študije pioglitazona na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Metformin

Podatki o uporabi metformina pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov ali ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Glubrava se ne sme dajati ženskam v času nosečnosti. Če pride do nosečnosti, je potrebno zdravljenje z zdravilom Glubrava prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se pioglitazon in metformin izločata v materino mleko. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje pioglitazona in metformina v mleko doječih podgan (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti.

Zdravilo Glubrava je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih s pioglitazonom ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost. Metformin ni imel vpliva na plodnost samcev ali samic podgan, ko je bil uporabljen v visokih odmerkih 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni največji priporočeni dnevni odmerek za ljudi na podlagi primerjave telesne površine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Glubrava nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Izvedli so klinična preskušanja s tabletami zdravila Glubrava in sočasnim dajanjem pioglitazona in metformina (glejte poglavje 5.1). Na začetku zdravljenja se lahko pojavijo bolečine v trebuhu, driska,

izguba teka, slabost in bruhanje. Ti učinki so zelo pogosti, vendar običajno izginejo spontano v večini primerov. Laktacidoza je resen neželeni učinek, ki se lahko pojavi zelo redko ($< 1/10.000$) (glejte poglavje 4.4), drugi neželeni učinki, kot so zlomi kosti, povečanje telesne mase in edem, pa se lahko pojavijo pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v dvojno slepih študijah in postmarketinških izkušnjah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov		
	Pioglitazon	Metformin	Glubrava
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužba zgornjih dihal	pogosti		pogosti
sinuzitis	občasni		občasni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
rak sečnega mehurja	občasni		občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija			pogosti
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost in alergijske reakcije ¹	neznana		neznana
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšana absorpcija vitamina B12 ²		zelo redki	zelo redki
laktacidoza		zelo redki	zelo redki
Bolezni živčevja			
hipestezija	pogosti		pogosti
insomnija	občasni		občasni
glavobol			pogosti
motnje okušanja		pogosti	pogosti
Očesne bolezni			
motnje vida ³	pogosti		pogosti
makularni edem	neznana		neznana

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov		
	Pioglitazon	Metformin	Glubrava
Bolezni prebavil⁴			
bolečine v trebuhu		zelo pogosti	zelo pogosti
driska		zelo pogosti	zelo pogosti
flatulenca			občasni
izguba apetita		zelo pogosti	zelo pogosti
slabost		zelo pogosti	zelo pogosti
bruhanje		zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
hepatitis ⁵		neznana	neznana
Bolezni kože in podkožja			
eritem		zelo redki	zelo redki
pruritis		zelo redki	zelo redki
urtikarija		zelo redki	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
zlomi kosti ⁶	pogosti		pogosti
artralgija			pogosti
Bolezni sečil			
hematurija			pogosti
Motnje reprodukcije in dojk			
erektilna disfunkcija			pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem ⁷			pogosti
Preiskave			
povečanje telesne mase ⁸	pogosti		pogosti
povišana vrednost alanin aminotransferaze ⁹	neznana		neznana
nenormalni testi delovanja jeter ⁵		neznana	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ V poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih zdravljenih s pioglitazonom. Te reakcije vključujejo anafilakso, angioedem in urtikarijo.

² Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je povezano z zmanjšano absorpcijo vitamina B12 in posledično zmanjšano koncentracijo v serumu. Upoštevanje tega se priporoča pri bolnikih z megaloblastno anemijo.

³ O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče.

⁴ Gastrointestinalne motnje se najpogosteje pojavijo ob začetku zdravljenja in v večini primerov spontano prenehajo.

⁵ Posamezni primeri: nenormalni testi delovanja jeter ali hepatitis, stanje se normalizira po ukinitvi zdravljenja z metforminom

⁶ Opravljena je bila skupna analiza poročil neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8.100 bolnikov v skupini, zdravljeni s pioglitazonom in 7.400 v skupini, zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7%). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5%). V 3,5-letni PROactive študiji je 44/870 (5,1%; 1,0 zlom na 100 bolnikov-let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5%; 0,5 zlomov na 100 bolnikov-let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Presežek tveganja za zlome pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom, opažen v tej študiji, je torej 0,5 zlomov na 100 bolnikov-let uporabe. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1%). V obdobju trženja zdravila so poročali o zlomih kosti tako pri bolnikih kot bolnicah (glejte poglavje 4.4).

⁷ Kontrolirana preskušanja z aktivno primerjavo poročajo o edemih pri 6,3% bolnikov, zdravljenih z metforminom in pioglitazonom, medtem ko je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil edeme pri 2,2% bolnikov. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

⁸ V kontroliranih preskušanjih z aktivno primerjavo je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, danemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg.

⁹ V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah metformina ali sulfonilsečnine. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nižale.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebo, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6% višja s pioglitazonom kot s placebo, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. V tej študiji so pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom in z insulinom, večji odstotek srčnega popuščanja opazili pri bolnikih, starih 65 let in starejših, v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let (9,7% v primerjavi s 4,0%). Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z insulinom, brez pioglitazona, je odstotek srčnega popuščanja pri bolnikih, starih 65 let in starejših, znašal 8,2%, pri bolnikih, mlajših od 65 let, pa 4,0%. O srčnem popuščanju so poročali tudi pri tržni uporabi pioglitazona, in sicer pogosteje pri uporabi pioglitazona v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolniki jemali odmerke pioglitazona, ki je višji od najvišjega priporočenega odmerka 45 mg dnevno. Najvišji poročani odmerki 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni, ni bil povezan s kakršnimikoli simptomi.

Znatno preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko vodi do laktacidoze, ki pa je nujni primer in se mora zdraviti hospitalno.

Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD05.

Zdravilo Glubrava je kombinacija dveh antihyperglikemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno pa je izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: pioglitazona iz skupine tiazolidindionov in metforminovega klorida iz skupine bigvanidov. Tiazolidindioni primarno zmanjšujejo insulinsko rezistenco, bigvanidi pa zmanjšujejo endogeno produkcijo glukoze v jetrih.

Kombinacija pioglitazona in metformina

Fiksni odmerki kombinacije tablet pioglitazona 15 mg/metformina 850 mg dvakrat na dan (N = 201), pioglitazona 15 mg dvakrat na dan (N = 189) in metformina 850 mg dvakrat na dan (N = 210) so bili ocenjeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s povprečno izhodiščno HbA_{1c} vrednostjo 9,5% v randomizirani, dvojno slepi študiji s paralelnimi skupinami. Predhodna zdravila proti sladkorni bolezni so bila ukinjena 12 tednov pred opravljenimi izhodišnimi preiskavami. Po 24 tednih zdravljenja je bila primarna končna točka povprečne spremembe od izhodišča za HbA_{1c} -1,83% v skupini s kombinacijo v primerjavi z -0,96% v skupini s pioglitazonom (p < 0,0001) in -0,99% v skupini z metforminom (p < 0,0001).

Varnostni profil v tej študiji je pokazal že znane neželene učinke na posamična zdravila in ni razkril novih težav z varnostjo.

Pioglitazon

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povzbuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšan nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih. Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav HbA_{1c} ≥ 8,0% po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot HbA_{1c} < 8,0%) vztrajal pri 69% bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50% bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti, po

enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja HbA_{1c} v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan HbA_{1c} za 0,45%, v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in v skupini, zdravljeni s pioglitazonom, so bolnikom znižali odmerek insulina.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično pomembno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan s pomembnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je občutno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično pomembnimi povišanji ravni LDL holesterola. V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično pomembnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po obroku prek učinkovanja na absorbiranje in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5.238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejela insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali premostitveno operacijo koronarnih arterij, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20% je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95%) so prejemale kardiovaskularna zdravila (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagonist angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrati, diuretiki, acetilsalicilno kislino, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz umrljivosti iz vseh vzrokov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ne stimulira sekrecije insulina in potemtakem ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da inhibira glukoneogenezo in glikogenolizo;
- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze;
- upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen sintazo. Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih tipov membranskih transporterjev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

Neodvisno od učinkovanja na glikemijo ima metformin pri ljudeh ugoden vpliv na presnovo lipidov. Slednje je bilo dokazano v kontroliranih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih raziskavah z uporabo terapevtskih odmerkov: metformin znižuje skupni holesterol, LDL-holesterol in raven trigliceridov.

Prospektivne randomizirane raziskave (UKPDS) ugotavljajo dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s čezmerno telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, kažejo:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli s sladkorno boleznijo povezan zaplet v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnikov-let), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano zgolj dieto (43,3 primerov/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$ ter v primerjavi s skupino, ki se je kombinirano zdravila s sulfonilsečnino, in skupino, ki je imela monoterapijo z insulinom (40,1 primerov/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin – 7,5 primerov/1.000 bolnikov-let, samo dieta – 12,7 primerov/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin – 13,5 primerov/1000 bolnikov-let, samo dieta – 20,6 primerov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$), v primerjavi s skupinama s kombiniranim zdravljenjem s sulfonilsečnino in monoterapijo z insulinom – 18,9 primerov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin – 11 primerov/1.000 bolnikov-let, dieta sama – 18 primerov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Glubrava za vse skupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Glubrava

Biokvivalenčne študije pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da je zdravilo Glubrava bioekvivalentno sočasnemu jemanju pioglitazona in metformina kot dveh posameznih tablet.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali zdravilo Glubrava hrana ni vplivala na AUC in C_{max} pioglitazona. Vendar sta bila po obroku v primeru metformina povprečna AUC in C_{max} nižja (13% in 28% v tem zaporedju). T_{max} je bil zakasnen za približno 1,9 ure pri pioglitazonu in za 0,8 ure pri metforminu.

Sledeče ugotovitve odražajo farmakokinetične lastnosti individualnih zdravilnih učinkovin v zdravilu Glubrava.

Pioglitazon

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opažali sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80%.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,25 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99%).

Biotransformacija

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidroksilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem preko citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) ali z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) poviša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalec zaznali predvsem v blatu (55%) in manjšo količino v urinu (45%). Pri živalih se lahko zazna samo majhno količino nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

Linearnost/Nelinearnost

Študije z enim odmerkom kažejo na linearnost farmakokinetike v razponu terapevtskega odmerka.

Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvirne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

Bolniki z jetrno okvaro

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

Metformin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku metformina je $t_{\max}$ dosežen v 2,5 urah. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500 mg tablete metformina približno 50 do 60%. Po peroralno vzetem odmerku je v fecesu odkrit neabsorbiran delež znašal 20 do 30%.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvideva se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na splošno pa je manjša od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, celo pri največjih dovoljenih odmerkih, maksimalna koncentracija metformina v plazmi ($C_{\max}$) ni presegla 4 µg/ml.

Hrana zmanjša obseg in rahlo zakasni absorpcijo metformina. Po dajanju odmerka 850 mg je bila opažena za 40% manjša največja plazemska koncentracija, za 25% zmanjšana AUC in 35-minutno podaljšanje pri doseganju največje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša kot največja koncentracija v plazmi, pojavita pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se giblje med 63 in 276 litri.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Metabolitov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže na izločanje metformina z glomerularno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bila končna razpolovna doba izločanja približno 6,5 ur. V primeru oslabiljene funkcijske sposobnosti ledvic se ledvični očistek zmanjša v sorazmerju s kreatininskim in tako se razpolovna doba izločanja podaljša, kar vodi v zvečanje vrednosti metformina v plazmi.

Linearnost/Nelinearnost

Po peroralnem dajanju je absorpcija metformina zasičena in ni popolna. Predvideva se, da je farmakokinetna metformina nelinearna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave s kombinacijo učinkovin v zdravilu Glubrava na živalih niso bile narejene. Sledeči podatki so bili ugotovljeni pri posamičnih raziskavah pioglitazona ali metformina.

Pioglitazon

V študijah toksičnosti so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opažali povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opažanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah ≤ 4-kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opažali zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opažali povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrhnjice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan.

24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejeli pioglitazon do 12 mesecev, niso opazili.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
povidon (K30)
natrijev karmelozat, premrežen
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol 8000
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti.
Pakiranje po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 180 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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 PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11 december 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 10 November 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Glubrava 15 mg/850 mg filmsko obložene tablete

pioglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

14 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

60 tablet

90 tablet

98 tablet

180 tablet

5. POSTOPEK IN POTAJNA UPORABA ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Glubrava 15 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Glubrava 15 mg/850 mg tablete

pioglitazon/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

OKRAJŠAVE ZA DNI V TEDNU ZA KOLEDARSKA PAKIRANJA:

Pon. 1	Pon. 2
Tor. 1	Tor. 2
Sre. 1	Sre. 2
Čet. 1	Čet. 2
Pet. 1	Pet. 2
Sob. 1	Sob. 2
Ned. 1	Ned. 2

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Glubrava 15 mg/850 mg filmsko obložene tablete pioglitazon/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Glubrava in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Glubrava
3. Kako jemati zdravilo Glubrava
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Glubrava
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Glubrava in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Glubrava vsebuje pioglitazon in metformin, ki sta antidiabetika, ki se uporabljata za nadzor sladkorja v krvi.

Uporablja se za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni) pri odraslih, ko zdravljenje samo z metforminom ni zadostno. Ta sladkorna bolezen tipa 2 se običajno razvije v odrasli dobi zlasti kot rezultat prekomerne telesne mase in če telo bodisi ne proizvaja dovolj insulina (hormon, ki nadzira raven sladkorja v krvi), ali ni zmožno učinkovito uporabljati insulina, ki ga proizvaja.

Zdravilo Glubrava pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga bolje izkoristiti insulin, ki ga izdelava. Če se po 3 do 6 mesecih po začetku jemanja zdravila Glubrava nadzor sladkorja ne izboljša, morate prenehati uporabljati zdravilo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Glubrava

Ne jemljite zdravila Glubrava

- če ste alergični na pioglitazon, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti.
- če ste pred kratkim doživeli srčni infarkt, imate hujše težave s krvnim obtokom, če ste doživeli šok ali imate težave z dihanjem.
- če imate bolezen jeter.
- če prekomerno uživate alkohol (bodisi dnevno ali občasno).
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte poglavje "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem.
- če imate ali ste kdaj imeli raka sečnega mehurja.

- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.
- če imate hudo oslajeno delovanje ledvic.
- če imate hujšo okužbo ali ste dehidrirani.
- če imate predvideno rentgensko preiskavo, pri kateri vam bodo vbrizgali barvilo, se pogovorite s svojim zdravnikom, saj boste morali za določeno obdobje pred preiskavo in po njej prenehati z jemanjem zdravila Glubrava.
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Glubrava se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom (glejte tudi poglavje 4):

- če imate težave s srcem. Nekateri bolniki z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo, ki so bili zdravljeni s pioglitazonom in insulinom so doživeli razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana oteklina (edem).
- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate težave s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let. Če jemljete protivnetna zdravila, ki tudi lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu in otekanje, morate o tem prav tako obvestiti svojega zdravnika.
- če imate posebno obliko diabetične očesne bolezni, imenovano makularni edem (otekanje zadnjega dela očesa), se pogovorite s svojim zdravnikom, če opazite spremembe vida.
- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost zanositve, saj se pri jemanju zdravila Glubrava ovulacija lahko povrne. Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti.
- če imate težave z jetri. Pred začetkom jemanja zdravila Glubrava vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje jeter. To preverjanje je treba ponavljati v presledkih. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če se pojavijo simptomi, ki kažejo na težave z jetri (kot je občutek slabosti brez razloga, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, izguba apetita in/ali temen urin), ker je potrebno preveriti delovanje jeter.

Zmanjša se lahko tudi število krvnih celic (anemija).

Zdravnik lahko opravi pregled krvi za nadzor ravni krvnih celic ali delovanja jeter.

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Glubrava lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Glubrava, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Glubrava in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Med zdravljenjem z zdravilom Glubrava bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Glubrava. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Glubrava prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Hipoglikemija

Če ste vzeli zdravilo Glubrava z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vam vrednost krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija). Če opazite simptome hipoglikemije, kot so šibkost, vrtoglavica, povečano znojenje, hitro utripanje srca, motnje vida ali težave s koncentracijo, zaužijte sladkor, da si boste znova dvignili raven sladkorja v krvi. Za več informacij o tem, kako simptome prepoznati, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bombone, piškote ali sladek sadni sok. Raven sladkorja v krvi ali urinu je treba redno preverjati.

Zlomi kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom, še posebej ženskah, so poročali o večjem številu zlomov kosti. Zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

Uporaba tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Glubrava

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Glubrava. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Glubrava prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Glubrava. To je pomembno, saj lahko nekatera zdravila oslabijo ali okrepijo učinek zdravila Glubrava na raven sladkorja v krvi.

Naslednja zdravila lahko okrepijo učinek zdravila Glubrava na znižanje ravni sladkorja v krvi. To lahko povzroči tveganje za hipoglikemijo (nizka raven sladkorja v krvi):

- gemfibrozil (za zniževanje visoke ravni holesterola)
- zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina II (za zdravljenje visokega krvnega tlaka)
- cimetidin (za zmanjševanje želodčne kisline)

Naslednja zdravila lahko zmanjšajo učinek zdravila Glubrava na znižanje ravni sladkorja v krvi. To lahko povzroči tveganje za hiperglikemijo (visoka raven sladkorja v krvi):

- rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)
- glukokortikoidi (za zdravljenje alergij in vnetja)
- beta-2-agonisti (za zdravljenje astme)
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki, za zdravljenje previsokega krvnega tlaka)

Drugo:

Zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in ali zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib)

Zdravilo Glubrava skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Glubrava ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Tveganje za laktacidozo").

Nosečnost in dojenje

- Svojemu zdravniku morate povedati, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči. Če želite zanositi, vam bo zdravnik svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.
- Ne jemljite tega zdravila, če dojite ali nameravate dojiti (glejte poglavje "Ne jemljite zdravila Glubrava").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev, vendar pa bodite pozorni v primeru pojava težav z vidom.

Glubrava vsebuje natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Glubrava

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan. Po potrebi lahko zdravnik odmerek spremeni. Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo morda zdravnik predpisal manjši odmerek, ki ga bo morda treba vzeti kot ločeni tableti pioglitazona in metformina.

Tablete pogoltnite s kozarcem vode. Tablete lahko jemljete med obrokom ali tik po njem, da se zmanjša možnost želodčnih težav.

Če ste na posebni dieti za sladkorno bolezen, morate z dieto med jemanjem zdravila Glubrava nadaljevati.

Telesno maso morate preverjati v rednih intervalih. Če se telesna masa poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

Zdravnik vas bo v času zdravljenja z zdravilom Glubrava naročil na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja jeter. Vsaj enkrat letno (pogosteje, če ste starejši ali imate težave z ledvicami) bo zdravnik preveril, če ledvice pravilno delujejo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Glubrava, kot bi smeli

Če po nesreči zaužijete preveč tablet ali če kdo drug ali otrok zaužije vaša zdravila, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Glubrava

Zdravilo Glubrava jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, preskočite zamujeni odmerek in nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, da bi nadomestili izpuščeno tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Glubrava

Za pravilno delovanje morate zdravilo Glubrava jemati vsak dan. Če zdravilo Glubrava prenehate jemati, se lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se pred prekinitvijo zdravljenja najprej posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih so se pojavili zlasti naslednji resni neželeni učinki:

Zdravilo Glubrava lahko povzroči zelo redek (pojavijo se lahko pri do 1 od 10.000 bolnikov), a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Glubrava in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Glubrava, so občasno (pri največ 1 od 100 bolnikov) poročali o pojavu raka sečnega mehurja. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Glubrava v kombinaciji z insulinom, so pogosto (pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o pojavu lokaliziranega otekanja (edem). Če doživite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnicah, ki so jemale zdravilo Glubrava, so pogosto (pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o zlomih kosti. O zlomih so poročali tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Glubrava (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Glubrava, so poročali o motnjah vida zaradi otekanja (ali tekočine) v zadnjem delu očesa (makularni edem) (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Če imate ta simptom prvič, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom. Tudi, če že imate zamegljen vid in se simptomi poslabšajo, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Glubrava, so poročali o alergijskih reakcijah z neznano pogostnostjo (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti). Če imate resno alergijsko reakcijo, ki vključuje koprivnico in otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju, takoj prenehajte z jemanjem tega zdravila in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Glubrava, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v trebuhu
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- driska
- izguba apetita

Pogosti

- povečanje telesne mase
- glavobol
- okužba dihal
- motnje vida
- bolečine v sklepih
- impotenca
- kri v urinu
- zmanjšanje števila krvnih celic (anemija)
- odrevenelost
- motnje čuta za okušanje

Občasni

- vnetje sinusov (sinuzitis)
- vetrovi
- težave s spanjem (nespečnost)

Zelo redki

- znižanje vrednosti vitamina B₁₂ v krvi
- rdečica kože
- srbeča koža
- otekel in srbeč izpuščaj (koprivnica)

Neznana pogostnost

- vnetje jeter (hepatitis)
- motnje v delovanju jeter (sprememba vrednosti jetrnih encimov)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Glubrava

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Glubrava

- Zdravilni učinkovini sta pioglitazon in metforminijev klorid. Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, povidon (K 30), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 8000, smukec in titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Glubrava in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete (tablete) so bele ali skoraj bele barve, podolgovate, z oznako '15 / 850' na eni in '4833M' na drugi strani. Na voljo so v pretisnih omotih iz aluminija/aluminija v pakiranjih po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ali 180 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda UAB
Tel: +370 521 09 070

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 0800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>