

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glubrava 15 mg/850 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 15 mg пиоглитазон (pioglitazone) (като хидрохлорид) и 850 mg метформин (metformin) хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Таблетките са бели до почти бели, продълговати, филмирани, с изпъкнало релефно означение '15/850' от едната страна и '4833M' от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Glubrava е показан като втора линия лечение на възрастни пациенти със захарен диабет тип 2, особено на тези с наднормено тегло, при които не може да се постигне достатъчен гликемичен контрол, въпреки прилагането на максималната толерирана доза перорален метформин като монотерапия.

След започване на лечение с пиоглитазон, пациентите трябва да бъдат прегледани след 3 до 6 месеца, за да се прецени дали отговорът към лечението е задоволителен (напр. намаляване на HbA<sub>1c</sub>). При пациенти, които не показват задоволителен отговор, приложението на пиоглитазон трябва да се преустанови. С оглед на потенциалните рискове при продължително лечение, предписващите лекари трябва да потвърдят при последващи рутинни прегледи, че ползата от лечението с пиоглитазон се запазва (вж. точка 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR $\geq$ 90 ml/мин)

Препоръчаната доза Glubrava е 30 mg дневно пиоглитазон с 1 700 mg дневно метформин хидрохлорид (тази доза се постига с една таблетка Glubrava 15 mg/850 mg, приемана два пъти дневно).

Титриране на дозата на пиоглитазон (прибавен към оптималната доза метформин) трябва да се обмисли преди пациентът да премине на Glubrava.

Директно преминаване от метформин монотерапия към Glubrava може да се обмисли, ако е клинично уместно.

### Специални популации

#### Популация в старческа възраст

Тъй като метформин се екскретира през бъбреците, а пациентите в старческа възраст имат тенденция към намалена бъбречна функция, бъбречната функция при пациентите в старческа възраст, приемащи Glubrava трябва да бъде редовно проследявана (вж. точки 4.3 и 4.4).

Лекарите трябва да започнат лечението с най-ниската възможна доза и да увеличават дозата постепенно, особено когато пиоглитазон се използва в комбинация с инсулин (вж. точка 4.4 Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност).

#### Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

За предпочитане е максималната дневна доза метформин да бъде разделена на 2-3 дневни дози. Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с GFR < 60 ml/мин.

Ако не е достъпна дозова форма на Glubrava с адекватно количество на активното вещество, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

GFR ml/мин	Метформин	пиоглитазон
60-89	Максималната дневна доза е 3 000 mg Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.	Няма корекция на дозата. Максималната дневна доза е 45 mg.
45-59	Максималната дневна доза е 2 000 mg Началната доза е най-много половината от максималната доза.	
30-44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	
< 30	Метформин е противопоказан	

#### Чернодробно увреждане

Glubrava не трябва да се употребява при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Glubrava при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат с чаша вода. Приемането на Glubrava по време на или непосредствено след хранене, може да намали гастроинтестиналните симптоми, свързани с метформин.

### **4.3 Противопоказания**

Glubrava е противопоказан при пациенти със:

- Свърхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Сърдечна недостатъчност или анамнеза за сърдечна недостатъчност (NYHA степен I до IV)
- Наличен рак на пикочния мехур или анамнеза за рак на пикочния мехур
- Незследвана макроскопска хематурия
- Остри и хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като например сърдечна или респираторна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок
- Чернодробно увреждане
- Остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза)
- Диабетна прекома
- Тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/мин)
- Остри състояния, които биха могли да променят бъбречната функция, като:
  - Дехидратация
  - Тежка инфекция
  - Шок
- Вътресъдово приложение на йодсъдържащи контрастни вещества (вж. точка 4.4)
- Кърмене (вж. точка 4.6)

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няма клиничен опит с пиоглитазон в тройна комбинация с други перорални противодиабетни лекарствени продукти.

##### Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на Glubrava и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на Glubrava и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН (< 7,35), повишени нива на плазмения лактат (> 5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

##### Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това, вж. Точка 4.2. Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/мин и

трябва да бъде временно спрян при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, вж. точка 4.3).

При пациенти в старческа възраст, намалената бъбречна функция е честа и асимптоматична. Специално повишено внимание трябва да се отделя в случаите, когато бъбречната функция може да се наруши, като например при започване на антихипертонично лечение или лечение с диуретици и когато се започва лечение с НСПВС.

#### Задръжка на течности и сърдечна недостатъчност

Пиоглитазон може да причини задръжка на течности, което може да обостри или да ускори развитието на сърдечна недостатъчност. При лечение на пациенти, които имат най-малко един рисков фактор за развитие на застойна сърдечна недостатъчност (напр. прекаран миокарден инфаркт или симптоматично заболяване на коронарните артерии или старческа възраст), лекарите трябва да започнат с най-ниската съществуваща доза на пиоглитазон и да я увеличават постепенно. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, увеличено тегло или едем; особено онези с намален сърдечен резерв. Има съобщени случаи на сърдечна недостатъчност при постмаркетинговата употреба, когато пиоглитазон е прилаган в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Тъй като и инсулин и пиоглитазон са свързани със задръжка на течности, едновременното приложение на инсулин и Glubrava може да увеличи риска от едем. Има постмаркетингови съобщения за случаи на периферен оток и сърдечна недостатъчност при пациенти при едновременна употреба на пиоглитазон и нестероидни противовъзпалителни средства, включително селективни COX-2 инхибитори. Glubrava трябва да се спре, ако настъпи влошаване на сърдечния статус.

Проучване с краен сърдечно-съдов резултат с пиоглитазон е проведено при пациенти под 75 години със захарен диабет тип 2 и предхождащо значимо макроваскуларно заболяване. Пиоглитазон или плацебо са добавени към съществуващата антидиабетна и сърдечно-съдова терапия за период до 3,5 години. Това проучване показва увеличаване честотата на съобщенията за сърдечна недостатъчност, но това не е довело до повишаване на смъртността в това проучване.

#### Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст, комбинираната употреба с инсулин трябва да се обмисля с внимание поради повишен риск от сериозна сърдечна недостатъчност.

С оглед на рискове, свързани с възрастта (особено рак на пикочния мехур, фрактури и сърдечна недостатъчност), при пациенти в старческа възраст трябва внимателно да се обсъди съотношението полза-риск преди и по време на лечението.

#### Рак на пикочния мехур

Случаи на рак на пикочния мехур са съобщавани по-често при мета-анализ от контролирани клинични изпитвания с пиоглитазон (19 случая от 12 506 пациенти, 0,15%) в сравнение с контролните групи (7 случая от 10 212 пациенти, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029). След изключване на пациенти, при които експозицията на изпитваното лекарство при поставяне на диагнозата рак на пикочния мехур е била по-малко от една година, е имало 7 случая (0,06%) на пиоглитазон и 2 случая (0,02%) в контролните групи. Епидемиологичните данни предполагат също леко повишен риск от рак на пикочния мехур при пациенти с диабет, лекувани с пиоглитазон, въпреки че не всички изследвания идентифицират статистически значимо повишаване на риска.

Преди започване на лечение с пиоглитазон трябва да бъдат оценени рисковите фактори за рак на пикочния мехур (рисковете включват възраст, анамнеза за тютюнопушене, излагане на някои професионални или химиотерапевтични агенти, напр. циклофосфамид, или предхождащо

лъчелечение в тазовата област). Всяка макроскопска хематурия трябва да бъде изследвана преди да се започне лечение с пиоглитазон.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се обърнат незабавно към своя лекар, ако по време на лечението се появят макроскопска хематурия или други симптоми като дизурия или чести позиви за уриниране.

#### Проследяване на чернодробната функция

Има редки съобщения за повишени чернодробни ензими и хепатоцелуларна дисфункция по време на постмаркетинговия опит с пиоглитазон (вж. точка 4.8). Въпреки, че в много редки случаи е съобщаван фатален изход, причинно-следствена връзка не е била установена. Поради това се препоръчва чернодробните ензими на пациентите, лекувани с Glubrava, да бъдат периодично проследявани. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени при всички пациенти преди започване на лечението с Glubrava. Лечение с Glubrava не трябва да се започва при пациенти с повишени изходни стойности на чернодробните ензими (ALT > 2,5 пъти над горната граница на нормата) или с някакви други данни за чернодробно заболяване.

След започване на лечението с Glubrava, се препоръчва чернодробните ензими да бъдат периодично проследявани на базата на клинична преценка. Ако нивата на ALT са повишени до 3 пъти над горната граница на нормата по време на лечението с Glubrava, нивата на чернодробните ензими трябва да бъдат проверени, колкото е възможно по-бързо. Ако нивата на ALT се задържат > 3 пъти над горната граница на нормата, лечението трябва да се спре. Чернодробните ензими трябва да бъдат проверени, ако някой пациент развие симптоми, подсказващи чернодробна дисфункция, които могат да включват необяснимо гадене, повръщане, абдоминална болка, умора, анорексия и/или тъмна урина. Решението дали да се продължи лечението на пациента с Glubrava, трябва да се ръководи от клинична преценка, докато се чакат лабораторните резултати. Ако се наблюдава жълтеница, този лекарствен продукт трябва да се спре.

#### Увеличаване на теглото

При клинични проучвания с пиоглитазон има данни за свързано с дозата увеличаване на теглото, което може да се дължи на мастно натрупване, а в някои случаи е свързано със задръжка на течности. В някои случаи увеличеното тегло може да е симптом на сърдечна недостатъчност, поради което теглото трябва да се следи внимателно.

#### Хематология

По време на лечението с пиоглитазон е имало леко намаление на средния хемоглобин (4% относително намаление) и хематокрит (4,1% относително намаление), свързани с хемодилуцията. Подобни промени са наблюдавани при пациенти лекувани с метформин (хемоглобин 3-4% и хематокрит 3,6-4,1% относително намаление) при сравнителни контролирани изпитвания с пиоглитазон.

#### Хипогликемия

При пациенти, които приемат пиоглитазон като част от двойна перорална терапия със сулфанилурейни препарати, има риск от доза-зависима хипогликемия и може да е необходимо намаляване на дозата на сулфанилурейния препарат.

#### Нарушения на очите

При тиазолидиндионите, включително пиоглитазон, има постмаркетингови съобщения за новопоявил се или влошен диабетен макуларен едем с намалена зрителна острота. Много от тези пациенти са съобщили за съпровождащ периферен едем. Не е ясно дали има директна връзка между пиоглитазон и макуларен едем, но предписващите трябва да внимават за

възможен макуларен едем, в случай, че пациентът съобщи за нарушения в зрителната острота; трябва да се обмисли съответна консултация с офталмолог.

### Хирургия

Тъй като Glubrava съдържа метформин хидрохлорид, трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

### Приложение на йодсъдържащи контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на Glubrava и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.5.

### Поликистозен синдром на яйчниците

В резултат от засилване на действието на инсулина, при лечение с пиоглитазон на пациентки с поликистозен синдром на яйчниците, може да настъпи овулация. При тези пациентки има риск от настъпване на бременност. Пациентките трябва да знаят, че има риск от настъпване на бременност и ако пациентката желае бременност или забременее, лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.6).

### Други

При сборен анализ на нежелани реакции костни фрактури от рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания се наблюдава увеличена честота на костни фрактури при жени (вж. точка 4.8).

Изчислената честота на фрактури е 1,9 фрактури на 100 пациентогодини при жените, лекувани с пиоглитазон, и 1,1 фрактури на 100 пациентогодини при жените, лекувани със сравнителен продукт. Следователно установеният при този набор данни относно пиоглитазон увеличен риск от фрактури при жените е 0,8 фрактури на 100 пациентогодини употреба.

Някои епидемиологични проучвания показват еднакво повишен риск от фрактури както при мъже, така и при жени. Рискът от фрактури трябва да се има предвид при продължително лечение на пациенти, лекувани с пиоглитазон (вж. точка 4.8).

Пиоглитазон трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение на цитохром P450 2C8 инхибитори (напр. гемфиброзил) или индуктори (напр. рифампицин). Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи. Трябва да се има пред вид адаптиране на дозата на пиоглитазон в рамките на препоръчаната дозировка или да се обсъдят промени в лечението на диабета (вж. точка 4.5).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Glubrava. Следващите данни отразяват наличната информация за отделните активни вещества (пиоглитазон и метформин).

## Пиоглитазон

Съобщено е, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил (инхибитор на цитохром P450 2C8) е довело до 3-кратно повишаване на AUC на пиоглитазон. Тъй като има потенциална възможност за увеличаване на дозозависимите нежелани реакции, може да е необходимо намаляване на дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с гемфиброзил. Трябва да се обмисли внимателно проследяване на гликемичния контрол (вж. Точка 4.4). Едновременното приложение на пиоглитазон с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) е довело до намаляване на AUC на пиоглитазон с 54%. Може да е необходимо да се повиши дозата на пиоглитазон, когато се прилага заедно с рифампицин. Гликемичният контрол трябва внимателно да се следи (вж. точка 4.4).

Глюкокортикоидите (приложени системно или локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъща хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и да се извършва по-често следене на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт трябва да се коригира по време на лечението с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) могат да намалят нивото на кръвната захар. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичните лекарствени продукти трябва да се промени по време на лечението с друг лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

Проучвания за взаимодействията показват, че пиоглитазон няма значим ефект върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Проучвания при хора не показват индукция на главния, подлежащ на индукция цитохром P450, 1A, 2C8/9 и 3A4. *In vitro* проучванията не показват инхибиране на никой от подвидовете на цитохром P450. Взаимодействие с веществата, метаболизиращи чрез тези ензими, напр. перорални контрацептиви, циклоспорин, блокери на калциевите канали и инхибитори на HMGCoA редуктазата, не се очаква.

## Метформин

### Не се препоръчва съпътстваща употреба

#### *Алкохол*

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност.

#### *Йодирани контрастни вещества*

Glubrava трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.4.

#### *Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба*

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с Glubrava е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна ренална секреция (напр. циметидин) могат да взаимодействат с метформин, чрез конкуриране за обща ренална тубулна транспортна система. Проучване, проведено при седем нормални здрави доброволци показва, че циметидин, приложен като 400 mg два пъти дневно, повишава системната експозиция на метформин (AUC) с 50% и  $C_{max}$  с 81%. Поради това, внимателно следене на гликемичния контрол, адаптиране на дозата в рамките на препоръчаната дозировка и промени на лечението



на диабета, трябва да се обмислят, когато катионни лекарствени продукти, които се елиминират чрез тубулна ренална секреция, се прилагат едновременно.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени

Glubrava не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Ако пациентката желае да забременее, лечението с Glubrava трябва да се преустанови.

##### Бременност

###### *Пиоглитазон*

Няма достатъчно данни за употребата на пиоглитазон при бременни жени. Проучванията на пиоглитазон при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

###### *Метформин*

Има ограничени данни от употребата на метформин при бременни жени. Проучванията при животни не показват тератогенни ефекти или преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Glubrava не трябва да се използва по време на бременност. Ако настъпи бременност, лечението с Glubrava трябва да се преустанови.

##### Кърмене

Не е известно дали пиоглитазон и метформин се екскретират в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на пиоглитазон и метформин в млякото на плъхове с лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Glubrava е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

При проучвания върху животни с пиоглитазон, не е установен ефект върху копулацията, забременяването и индекса на фертилитета.

Фертилитетът на мъжките или женските плъхове не е бил повлиян от метформин, приложен в дози 600 mg/kg/дневно, което е приблизително три пъти максималната препоръчвана дневна доза при хора, изчислена въз основа на телесната повърхност.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Glubrava не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите, при които се проявяват зрителни нарушения, трябва да бъдат внимателни при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Проведени са клинични изпитвания с таблетки Glubrava, едновременно приложени с пиоглитазон и метформин (вж. точка 5.1). При започване на лечението могат да настъпят коремна болка, диария, загуба на апетит, гадене и повръщане, тези реакции са много чести, но обикновено изчезват спонтанно в повечето случаи. Лактатната ацидоза е сериозна реакция, която може да се появи много рядко (< 1/10 000) (вж. точка 4.4), а други реакции като костни

фрактури, повишаване на теглото и едем могат да се появят често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) (вж. точка 4.4).

#### Таблица на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при двойнослепи проучвания и постмаркетинговия опит, са изброени по-долу с предпочитаните термини по MedDRA, по системно-органни класове и абсолютна честота. Честотата е дефинирана както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $> 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $> 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $> 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всеки системно-органен клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната честота, последвана от сериозността им в низходящ ред.

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции		
	Пиоглитазон	Метформин	Glubrava
<b>Инфекции и инфестации</b>			
инфекция на горните дихателни пътища	чести		чести
синусит	нечести		нечести
<b>Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>			
рак на пикочния мехур	нечести		нечести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			
анемия			чести
<b>Нарушения на имунната система</b>			
свръхчувствителност и алергични реакции <sup>1</sup>	с неизвестна честота		с неизвестна честота
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>			
намалена абсорбция на витамин B12 <sup>2</sup>		много редки	много редки
лактатна ацидоза		много редки	много редки
<b>Нарушения на нервната система</b>			
хипоестезия	чести		чести
безсъние	нечести		нечести
главоболие			чести
нарушение на вкуса		чести	чести
<b>Нарушения на очите</b>			
зрителни нарушения <sup>3</sup>	чести		чести
макуларен едем	с неизвестна честота		с неизвестна честота

Нежелана реакция	Честота на нежеланите реакции		
	Пиоглитазон	Метформин	Glubrava
<b>Стомашно-чревни нарушения<sup>4</sup></b>			
коремна болка		много често	много често
диария		много често	много често
флатуленция			нечесто
загуба на апетит		много често	много често
гадене		много често	много често
повръщане		много често	много често
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			
хепатит <sup>5</sup>		с неизвестна честота	с неизвестна честота
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			
еритема		много редки	много редки
пруритус		много редки	много редки
уртикария		много редки	много редки
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			
костна фрактура <sup>6</sup>	често		често
артралгия			често
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			
хематурия			често
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>			
еректилна дисфункция			често
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>			
едем <sup>7</sup>			често
<b>Изследвания</b>			
повишаване на телното <sup>8</sup>	често		често
повишена аланин аминотрансфераза <sup>9</sup>	с неизвестна честота		с неизвестна честота
промени в чернодробните функционални тестове <sup>5</sup>		с неизвестна честота	с неизвестна честота

#### Описание на избрани нежелани реакции

<sup>1</sup> Има постмаркетингови съобщения за реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с пиоглитазон. Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и уртикария.

<sup>2</sup> Продължителното лечение с метформин е свързано с намалена абсорбция на витамин В12 с намаление на серумните нива. Препоръчва се тази етиология да се има предвид, ако пациентът има мегалобластна анемия.

<sup>3</sup> Нарушение на зрението, поради временно нарушение на тургора и коефициента на пречупване на лещите, е съобщавано главно в началото на лечението и е свързано с промени в кръвната захар.

<sup>4</sup> Стомашно-чревни нарушения настъпват най-често при започване на лечението и изчезват спонтанно в повечето случаи.

<sup>5</sup> Изолирани съобщения: промени в чернодробните функционални тестове или хепатит, които отзвучават след преустановяване на метформин.

<sup>6</sup> Извършен е сборен анализ на нежелани събития костни фрактури от рандомизирани, контролирани, двойнослепи клинични изпитвания при повече от 8 100 пациенти от лекуваните с пиоглитазон групи и 7 400 пациенти от лекуваните със сравнителен продукт групи, с продължителност на лечението до 3,5 години. Увеличена честота на фрактури се наблюдава при приемащите пиоглитазон жени (2,6%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,7%). Не се наблюдава увеличение в честотата на фрактурите при лекуваните с пиоглитазон мъже (1,3%) спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (1,5%). При 3,5 -годишното проучване PROactive, 44/870 (5,1%; 1,0 фрактури на 100 пациентогодини) от лекуваните с пиоглитазон пациентки получават фрактури спрямо 23/905 (2,5%; 0,5 фрактури на 100 пациентогодини) от пациентките, лекувани със сравнителен продукт. Наблюдаваният по-голям риск от фрактури за жени на пиоглитазон в това проучване е следователно 0,5 фрактури на 100 пациентогодини употреба. При лекуваните с пиоглитазон мъже (1,7%) не се наблюдава увеличение на честотата на фрактури спрямо онези, лекувани със сравнителен продукт (2,1%). В пост-маркетинговия период костни фрактури са съобщавани при пациенти мъже и жени (вж. точка 4.4).

<sup>7</sup> При контролирани с активно вещество изпитвания, едем е съобщен при 6,3% от пациентите, лекувани с метформин и пиоглитазон, докато прибавянето на сулфанилуреен препарат към лечението с метформин е довело до едем при 2,2% от пациентите. Съобщенията за едем са били главно леки до умерени и обикновено не се е налагало прекратяване на лечението.

<sup>8</sup> При контролирани с активно вещество изпитвания, средното повишаване на теглото с пиоглитазон като монотерапия е 2-3 kg за една година. В изпитванията с комбинирано лечение, пиоглитазон, добавен към метформин води до средно повишаване на теглото с 1,5 kg за една година.

<sup>9</sup> При клинични изпитвания с пиоглитазон честотата на повишени ALT повече от три пъти над горната граница на нормата е била равна на тази с плацебо, но по-малка от тази при сравнителните групи с метформин или сулфанилуреини препарати. Средните нива на чернодробните ензими намаляват при лечение с пиоглитазон.

При контролирани клинични изпитвания при лечение с пиоглитазон, честотата на съобщенията за сърдечна недостатъчност е същата, както и в групата на плацебо, метформин и сулфанилуреен препарат, но е увеличена при употребата му в комбинирана терапия с инсулин. При проучване с краен резултат при пациенти с предхождащо значимо макроваскуларно заболяване, честотата на тежката сърдечна недостатъчност е с 1,6% по-висока при пиоглитазон, отколкото при плацебо, когато е добавен към терапия, която включва инсулин. Това обаче не е довело до повишаване на смъртността при това проучване. В това проучване при пациенти, които получават пиоглитазон и инсулин, е наблюдаван по-голям процент пациенти със сърдечна недостатъчност при пациентите на възраст  $\geq 65$  години, в сравнение с тези под 65 години (9,7% спрямо 4,0%). При пациенти на инсулин без пиоглитазон честотата на сърдечна недостатъчност е 8,2% при тези  $\geq 65$  години, в сравнение с 4,0% при пациентите на възраст под 65 години. Съобщени са случаи на сърдечна недостатъчност след пускането в

продажба на пиоглитазон и по-често, когато пиоглитазон е използван в комбинация с инсулин или при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

### 4.9 Предозиране

При клинични проучвания пациенти са приемали по-високи дози от най-високата препоръчвана доза от 45 mg пиоглитазон дневно. Максималната съобщена доза от 120 mg/дневно за четири дни, след което 180 mg/дневно за седем дни, не е била свързана с никакви симптоми.

Значително предозиране на метформин (или едновременно съществуващ риск от лактатна ацидоза) може да доведе до лактатна ацидоза, която представлява спешно състояние и трябва да се лекува в болница.

Хемодиализата е най-ефикасният метод за отстраняване на лактат и метформин.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиабетни лекарства, комбинации от перорални антидиабетни лекарства, АТС код: A10BD05.

Glubrava комбинира две антихипергликемични активни вещества с комплементарен механизъм на действие с цел подобряване на гликемичния контрол при пациенти със захарен диабет тип 2: пиоглитазон, от класа тиазолидиндиони и метформин хидрохлорид, от класа бигванидини. Тиазолидиндионите действат основно като понижават инсулиновата резистентност, а бигванидините действат предимно като понижават ендогенната хепатална продукция на глюкоза.

#### Комбинация пиоглитазон и метформин

Таблетки комбинация с фиксирани дози пиоглитазон 15 mg/метформин 850 mg два пъти дневно (N = 201), пиоглитазон 15 mg два пъти дневно (N = 189) и метформин 850 mg два пъти дневно (N = 210) са оценени при пациенти със захарен диабет тип 2 със средна изходна стойност на HbA<sub>1c</sub> 9,5% при рандомизирано двойнослепо проучване с паралелни групи. Предишните противодиабетни лекарствени продукти са преустановени 12 седмици преди изходните измервания. След 24 седмици лечение, първичната крайна точка на средна промяна от изходната стойност на HbA<sub>1c</sub> е -1,83% в групата с комбинация срещу -0,96% в групата с пиоглитазон (p < 0,0001) и -0,99% в групата с метформин (p < 0,0001).

Профилът на безопасност, наблюдаван в това проучване, отразява познатите нежелани реакции наблюдавани при отделните продукти и не предполага никакви нови проблеми, свързани с безопасността.

#### Пиоглитазон

Ефектът на пиоглитазон вероятно се осъществява чрез понижаване на инсулиновата резистентност. Пиоглитазон изглежда действа чрез активиране на специфични рецептори в ядрото (гама рецептор, активиран от пероксизомен пролифератор), което води до повишена

чувствителност към инсулин на черния дроб, мастните и скелетно-мускулните клетки при животни. Доказано е, че лечението с пиоглитазон води до намаляване на образуването на глюкоза в черния дроб и повишаване на периферната диспозиция на глюкоза в случаите на инсулинова резистентност.

Гликемичният контрол на гладно и постпрандиално е подобрен при пациенти с тип 2 захарен диабет. Подобреният гликемичен контрол е свързан с намаление на плазмената концентрация на инсулин, както на гладно, така и постпрандиално. Клинично изпитване на пиоглитазон в сравнение с гликлазид като монотерапия, е било удължено до две години, за да се оцени времето до неуспех на лечението (определен като поява на  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  след първите шест месеца на лечение). Анализ по Kaplan-Meier е показал по-кратко време до неуспех на лечението при пациенти, лекувани с гликлазид, в сравнение с пиоглитазон. След две години, гликемичен контрол (определен като  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) е бил поддържан при 69% от пациентите, лекувани с пиоглитазон, в сравнение с 50% от пациентите на гликлазид. При двугодишно проучване на комбинирана терапия, сравняващо пиоглитазон с гликлазид, при добавяне към метформин, гликемичният контрол, измерен като средна промяна на изходната стойност на  $HbA_{1c}$ , е бил подобен при лекуваните групи след една година. Скоростта на влошаване на  $HbA_{1c}$  през втората година е била по-малка при пиоглитазон, отколкото при гликлазид.

При плацебо-контролирано изпитване, пациенти с неадекватен гликемичен контрол въпреки тримесечния период на оптимизиране с инсулин, са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо за 12 месеца. Пациентите, получаващи пиоглитазон имат средно намаление на  $HbA_{1c}$  с 0,45%, в сравнение с тези, продължаващи само на инсулин. В групата, лекувана с пиоглитазон има намаление на инсулиновата доза.

НОМА анализът показва, че пиоглитазон подобрява функцията на бета клетките, така както и повишава чувствителността към инсулин. Двугодишни проучвания са показали поддържане на този ефект.

При едногодишни клинични изпитвания, пиоглитазон е показал повтарящо се статистически значимо намаление на съотношението албумин/креатинин, сравнено с изходната стойност.

Ефектът на пиоглитазон (45 mg монотерапия срещу плацебо) е изпитван в малко 18-седмично изпитване при пациенти с тип 2 диабет. Пиоглитазон е бил свързан със значимо увеличение на теглото. Висцералната мастна тъкан е била значимо намалена, докато екстраабдоминалната мастна тъкан е била увеличена. Подобни промени в разпределението на телесната мастна тъкан при пиоглитазон е било придружено с подобрене на чувствителността към инсулин. При повечето клинични изпитвания е било наблюдавано намаление на плазмените триглицериди и свободни мастни киселини и повишение на нивото на HDL-холестерола, в сравнение с плацебо, с леко, но не клинично значимо повишение на нивото на LDL-холестерола. При клинични изпитвания, продължили до две години, пиоглитазон е намалил общите плазмени триглицериди и свободни мастни киселини и е повишил нивото на HDL-холестерола, в сравнение с плацебо, метформин или гликлазид. Пиоглитазон не е причинил статистически значимо повишение на нивото на LDL-холестерола, в сравнение с плацебо, докато намаления са наблюдавани при метформин и гликлазид. При едно 20-седмично проучване, пиоглитазон е намалил както триглицеридите на гладно, така и постпрандиалната хипертриглицеридемия, чрез въздействие едновременно върху абсорбираните и синтезираните в черния дроб триглицериди. Тези ефекти са били независими от ефектите на пиоглитазон върху гликемията и са били статистически значимо различни в сравнение с глибенкламид.

При PROactive проучване на крайния сърдечно-съдов резултат, 5 238 пациенти със захарен диабет тип 2 и предходно значимо макроваскуларно заболяване са рандомизирани на пиоглитазон или плацебо, добавени към съществуваща антидиабетна и сърдечно-съдова терапия за период до 3,5 години. Проучваната популация е със средна възраст 62 години и средна продължителност на диабет 9,5 години. Приблизително една трета от пациентите са приемали инсулин в комбинация с метформин и/или сулфанилуреен препарат. За да бъдат одобрени за участие, пациентите е трябвало да имат едно или повече от следните: миокарден

инфаркт, мозъчен удар, перкутанна сърдечна интервенция или коронаро-артериален байпас, остър коронарен синдром, заболяване на коронарна артерия или периферна артериална обструктивна болест. Почти половината от пациентите са имали предходен миокарден инфаркт и приблизително 20% са имали мозъчен удар. Приблизително половината от проучваната популация е имала най-малко два от кардиоваскуларните анамнестични критерии за участие. Почти всички участници (95%) са приемали лекарствени продукти за сърдечно-съдови заболявания (бета-блокери, АСЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин II, блокери на калциевите канали, нитрати, диуретици, ацетилсалицилова киселина, статини и фибрати).

Независимо от неуспеха на проучването по отношение на първичната крайна точка, която е съставена от смъртност по всякакви причини, нефатален миокарден инфаркт, мозъчен удар, остър коронарен синдром, голяма ампутация на крак, коронарна реваскуларизация и реваскуларизация на крак, резултатите показват, че няма дългосрочни съображения във връзка със сърдечно-съдовата система по отношение на употребата на пиоглитазон. Независимо от това, честотата на едем, увеличено телло и сърдечна недостатъчност е повишена. Не е наблюдавано повишение на смъртността от сърдечна недостатъчност.

### Метформин

Метформин е бигванидин с антихипергликемично действие, който понижава базалната и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция, поради което не причинява хипогликемия.

Метформин има три механизма на действие:

- чрез намаляване на производството на глюкоза в черния дроб като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата
- чрез умерено повишение на чувствителността към инсулин на мускулите, което подобрява периферното поемане и усвояване на глюкозата
- чрез забавяне на чревната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген като действа върху гликоген синтазата. Метформин повишава транспортния капацитет на определени видове мембранни транспортери на глюкозата (GLUT-1 и GLUT-4).

При хората, независимо от действието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява общия холестерол, LDLc и нивото на триглицеридите.

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) установило дълготрайната полза от интензивен контрол на кръвната захар при захарен диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено телло, лекувани с метформин след неуспешно прилагане само на диета, показва:

- значимо намаление на абсолютния риск за каквото и да е усложнение, свързано с диабет, в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) сравнено с групата само на диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини),  $p = 0,0023$  и сравнено с групите на комбиниран сулфанилуреен препарат и инсулинова монотерапия (40,1 събития/1 000 пациентогодини),  $p = 0,0034$
- значимо намаление на абсолютния риск за каквото и да е смъртност, свързана с диабет, : метформин 7,5 събития /1 000 пациентогодини, само на диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини,  $p = 0,017$
- значимо намаление на абсолютния риск за смъртност като цяло: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини сравнено с групата само на диета 20,6 събития/1 000 пациентогодини, ( $p = 0,011$ ), сравнено с групите на комбиниран сулфанилуреен препарат и инсулинова монотерапия 18,9 събития/1 000 пациентогодини ( $p = 0,021$ )

- значимо намаление на абсолютния риск за инфаркт на миокарда: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, само на диета 18 събития/1 000 пациентогодини, ( $p = 0,01$ ).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Glubrava във всички подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Glubrava

Проучвания за биоеквивалентност при здрави доброволци показват, че Glubrava е биоеквивалентен на пиоглитазон и метформин, приложени като отделни таблетки.

Храната няма ефект върху AUC и  $C_{max}$  на пиоглитазон, при приложението на Glubrava при здрави доброволци. По отношение на метформин обаче след нахранване средните стойности на AUC и  $C_{max}$  са по-ниски (съответно 13% и 28%).  $T_{max}$  се удължава от храната с приблизително 1,9 часа за пиоглитазон и 0,8 часа за метформин.

Следното изложение отразява фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества в Glubrava.

### Пиоглитазон

#### *Абсорбция*

Пиоглитазон се абсорбира бързо след перорален прием, като пиковата плазмена концентрация на непроменения пиоглитазон се достига обикновено 2 часа след прилагане. Пропорционално увеличение на плазмената концентрация е наблюдавано при дози от 2-60 mg. Стационарно състояние се постига след 4-7 дни приложение. Многократното прилагане не води до кумулиране на основното съединение или неговите метаболити. Абсорбцията не се повлиява от приема на храна. Абсолютната бионаличност е по-голяма от 80%.

#### *Разпределение*

Обемът на разпределение при хора е 0,25 l/kg.

Пиоглитазон и всички активни метаболити се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%).

#### *Биотрансформация*

Пиоглитазон се подлага на екстензивен метаболизъм в черния дроб чрез хидроксилиране на алифатни метиленови групи. Това става предимно чрез цитохром P450 2C8, въпреки, че и други изоформи могат да участват в по-малка степен. Три от идентифицираните шест метаболита са активни (M-II, M-III и M-IV). Като се вземат под внимание активността, концентрацията и свързването с протеини, пиоглитазон и метаболит M-III имат еднакъв принос към ефикасността. На тази основа, приносът към ефикасността на M-IV е приблизително три пъти този на пиоглитазон, докато относителната ефикасност на M-II е минимална.

*In vitro* проучванията не показват данни, че пиоглитазон инхибира някой от подтипозите на цитохром P450. Няма индуциране на главните подлежащи на индуциране P450 изоензими 1A, 2C8/9 и 3A4 при хора.

Проучвания за взаимодействия показват, че пиоглитазон няма значим ефект нито върху фармакокинетиката, нито върху фармакодинамиката на дигоксин, варфарин, фенпрокумон и метформин. Има съобщения, че едновременното приложение на пиоглитазон с гемфиброзил



(инхибитор на цитохром P450 2C8) или с рифампицин (индуктор на цитохром P450 2C8) съответно повишава или понижава плазмената концентрация на пиоглитазон (вж. точка 4.5).

#### *Елиминиране*

След перорално приложение на белязан с изотоп пиоглитазон при хора, той е бил установен главно във фецеса (55%) и в по-малка степен в урината (45%). При животни, само малка част непроменен пиоглитазон може да се открие в урината или фецеса. Средният елиминационен полуживот в плазмата на непроменен пиоглитазон при хора е 5 до 6 часа, а на всичките му активни метаболити 16 до 23 часа.

#### *Линейност/нелинейност*

Проучвания с еднократни дози показват линейност на фармакокинетиката в диапазона на терапевтичната доза.

#### *Старческа възраст*

Фармакокинетиката при стационарно състояние е подобна при пациенти на 65 и повече години и при млади хора.

#### *Пациенти с бъбречно увреждане*

При пациенти с бъбречно увреждане, плазмените концентрации на пиоглитазон и неговите метаболити са по-ниски от тези при хора с нормална бъбречна функция, но клирънсът при перорално приложение на изходното вещество е подобен. Така концентрацията на свободния (несвързан) пиоглитазон е непроменена.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Общата плазмена концентрация на пиоглитазон е непроменена, но с увеличен обем на разпределение. Поради това присъщият клирънс е намален, едновременно с увеличена фракция несвързан пиоглитазон.

#### Метформин

##### *Абсорбция*

След перорален прием на метформин,  $C_{max}$  се достига след 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка от 500 mg метформин е 50-60% при здрави хора. След перорален прием неабсорбираната фракция, установена във фецеса е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин е непълна и зависи от насищането. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин не е линейна. При препоръчаните дози и схеми на прилагане, стационарна плазмена концентрация се постига за 24-48 часа и е обикновено под 1  $\mu\text{g/ml}$ . При контролирани клинични изпитвания, максималната плазмена концентрация на метформин ( $C_{max}$ ) не превишава 4  $\mu\text{g/ml}$ , дори при максимални дози.

Храната намалява степента и леко забавя абсорбцията на метформин. След приложението на доза от 850 mg са наблюдавани, 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% намаление на AUC и 35 min удължаване на времето до пикова плазмена концентрация. Клиничното значение на тоза намаление не е известно.

##### *Разпределение*

Свързането с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Кръвната пикова концентрация е по-ниска от плазмената пикова концентрация и се появява почти по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средната стойност на  $V_d$  е в границите на 63-276 l.

##### *Биотрансформация*

Метформин се екскретира непроменен в урината. Няма установени метаболити при хората.

### *Елиминиране*

Реналният клирънс на метформин е  $> 400 \text{ ml/min}$ , което показва, че метформин се екскретира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение, терминалният елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа. Когато реналната функция е нарушена, реналният клирънс е намален пропорционално на този на креатинина и така елиминационният полуживот е удължен, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

### *Линейност/нелинейност*

След перорално приложение, абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Няма клинични изпитвания при животни с комбинирани продукти на Glubrava. Следните данни са установени при изпитвания с пиоглитазон или метформин поотделно.

### Пиоглитазон

При изпитвания за токсичност, след многократно приложение при мишки, плъхове, кучета и маймуни, са били постоянно установени увеличен плазмен обем с хемолитуция, анемия и обратима ексцентрична сърдечна хипертрофия. Освен това са били наблюдавани повишено отлагане на масти и инфилтрация. Тези резултати са били наблюдавани при различните животински видове при плазмени концентрации  $\leq 4$  пъти клиничната експозиция. Ограничаване на феталния растеж е било очевидно при проучвания с пиоглитазон при животни. Това се отдава на действието на пиоглитазон за намаляване на майчината хиперинсулинемия и повишаване на инсулиновата резистентност, която се проявява през бременността и по този начин се намалява наличието на метаболитни субстрати за растеж на фетуса.

Пиоглитазон не е показал генотоксичен потенциал при обширна батерия от *in vivo* и *in vitro* тестове за генотоксичност. Повишена честота на хиперплазия (мъжки и женски животни) и тумори (мъжки животни) на епитела на пикочния мехур е наблюдавана при плъхове, лекувани с пиоглитазон в продължение на 2 години.

Образуването и наличието на камъни в пикочната система с последващо възпаление и хиперплазия се считат за физиологична основа на наблюдавания туморогенен отговор при мъжки плъхове. 24-месечно проучване на механизма върху мъжки плъхове показва, че прилагането на пиоглитазон води до повишена честота на хиперпластични промени в пикочния мехур. Подкиселяване чрез храната значително намалява честотата, но не преустановява появата на тумори. Наличието на микрокристали усилва хиперпластичния отговор, но не се счита като основна причина за хиперпластични промени. Значимостта при хора на туморогенните находки, установени при мъжки плъхове, не може да бъде изключена.

Не е установен туморогенен отговор при двата пола мишки. Хиперплазия на пикочния мехур не е установена при кучета или маймуни, лекувани с пиоглитазон до 12 месеца.

Лечението с два други тиазолидиндиони повишава туморната честота в дебелото черво при животински модел на фамилна аденоматозна полипоза (ФАП). Значимостта на тези резултати не е известна.

### Метформин

Неклиничните данни за метформин не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза  
Повидон (К30)  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие

Хипромелоза  
Макрогол 8 000  
Талк  
Титанов диоксид (E171).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминиеви блистери.  
Опаковки от 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 180 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 11 декември 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 10 ноември 2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лекарствен продукт с валидно разрешение за употреба

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Ирландия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Придетелят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Glubrava 15 mg/850 mg филмирани таблетки  
пиоглитазон/метформин хидрохлорид

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 15 mg пиоглитазон (като хидрохлорид) и 850 mg метформин хидрохлорид.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Филмирана таблетка.

14 таблетки  
28 таблетки  
30 таблетки  
50 таблетки  
56 таблетки  
60 таблетки  
90 таблетки  
98 таблетки  
180 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Glubrava 15 mg/850 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC  
SN  
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Glubrava 15 mg/850 mg таблетки

пиоглитазон/метформин хидрохлорид

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Takeda (лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ЗА ОПАКОВКИ С КАЛЕНДАР:**

Пн 1	Пн 2
Вт 1	Вт 2
Ср 1	Ср 2
Чт 1	Чт 2
Пт 1	Пт 2
Сб 1	Сб 2
Нд 1	Нд 2

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**Б. ЛИСТОВКА**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

## Листовка: информация за пациента

### Glubrava 15 mg/850 mg филмирани таблетки пиоглитазон/метформин хидрохлорид (pioglitazone/metformin hydrochloride)

**Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Glubrava и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Glubrava
3. Как да приемате Glubrava
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Glubrava
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Glubrava и за какво се използва

Glubrava съдържа пиоглитазон и метформин, които са лекарства против диабет, използвани за контролиране на нивото на кръвна захар.

То се използва при възрастни за лечението на тип 2 (инсулин независим) захарен диабет, когато лечението само с метформин не е достатъчно. Този диабет тип 2 обикновено се развива у възрастни хора особено като резултат от наднормено тегло и когато организмът или не произвежда достатъчно инсулин (хормон, който контролира нивото на кръвната захар) или не може да използва ефективно произведения инсулин.

Glubrava помага да се контролира нивото на кръвната захар, когато имате тип 2 диабет като помага на организма да използва по-добре произведения от него инсулин. Ако в период от 3 до 6 месеца след започване на Glubrava, контролът на кръвната Ви захар не се подобри, приемът на лекарството трябва да се прекрати.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемате Glubrava

##### Не приемайте Glubrava

- ако сте алергични към пиоглитазон, метформин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате или ако в миналото сте имали сърдечна недостатъчност.
- ако скоро сте прекарвали сърдечен удар, имате тежки циркулаторни проблеми, включващи шок или затруднено дишане.
- ако имате заболяване на черния дроб.
- ако пиете много алкохол (всеки ден или само от време на време).
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте точка „Риск от лактатна ацидоза“) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което веществата, наречени „кетонни тела“, се натрупват в кръвта и това може да доведе до диабетна прекома. Симптомите включват болки в стомаха, учестено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.

- ако имате или сте имали рак на пикочния мехур.
- ако имате кръв в урината, която не е изследвана от Вашия лекар.
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако имате тежка инфекция или сте обезводнен.
- ако ще имате определен вид рентгеново изследване с инжектиране на контрастно вещество, говорете с Вашия лекар, тъй като трябва да спрете приема на Glubrava за определен период от време преди и след прегледа.
- ако кърмите.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Glubrava (вижте също точка 4)

- ако имате проблеми със сърцето. Някои пациенти със захарен диабет тип 2 с голяма давност и сърдечно заболяване или преживян удар, които са на лечение с пиоглитазон и инсулин едновременно, получават сърдечна недостатъчност. Уведомете лекаря си възможно най-рано, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност като необичаен недостиг на въздух или бързо покачване на тегло или локализирано подуване (оток)
- ако задържате вода (задръжка на течности) или имате сърдечна недостатъчност, особено ако сте на възраст над 75 години. Трябва да уведомите Вашия лекар и ако приемате противовъзпалителни лекарства, които също могат да причинят задръжка на течности и оток.
- ако имате определен вид диабетно очно заболяване, наречено макуларен едем (подуване на задната част на окото), говорете с Вашия лекар, ако забележите някаква промяна във Вашето зрение.
- ако имате кисти на яйчниците (поликистозен синдром на яйчниците). Съществува повишена вероятност за забременяване, защото може да имате овулация отново, когато приемате Glubrava. Ако това се отнася до Вас, използвайте подходяща контрацепция, за да избегнете непланирана бременност.
- ако имате проблеми с черния дроб. Преди да започнете да приемате Glubrava ще направите кръвни изследвания, за да се провери функцията на черния Ви дроб. Тази проверка може периодично да бъде повтаряна. Уведомете лекаря си възможно най-рано, ако усетите признаци, предполагащи проблем с черния дроб (като необяснимо чувство на гадене, повръщане, болка в корема, уморяемост, загуба на апетит и/или тъмна урина) тъй като функцията на черния Ви дроб трябва да бъде проверена.

Също е възможно при Вас да намалее броят на кръвните клетки (анемия).

Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, за да наблюдава нивата на кръвните Ви клетки и функцията на черния дроб.

### **Риск от лактатна ацидоза**

Glubrava може да причини много рядка, но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза се увеличава и при неконтролиран диабет, тежки инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и всякакви състояния, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро протичаща тежка болест на сърцето).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Glubrava за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация** (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

**Спрете приема на Glubrava и незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.**

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане
- болки в стомаха (коремни болки)
- мускулни спазми
- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора
- затруднено дишане
- понижена телесна температура и пулс

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна лекарска намеса, и трябва да се лекува в болница.

По време на лечението с Glubrava Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошена бъбречна функция.

Ако Ви се налага да претърпите сериозна операция, трябва задължително да спрете приема на Glubrava по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Glubrava.

### **Хипогликемия**

Ако приемате Glubrava с други лекарства за диабет, има вероятност кръвната Ви захар да падне под нормалните нива (хипогликемия). Ако имате симптоми на хипогликемия, като слабост, замаяност, повишено изпотяване, бързо сърцебиене, нарушения на зрението или затруднено концентриране, трябва да приемате малко захар, за да увеличите отново нивото на кръвната захар. Помолете Вашия лекар или фармацевт за повече информация, ако не сте сигурни как да разпознаете това. Препоръчва се да носите със себе си бучки захар, сладки, бисквити или подсладен със захар плодов сок.

Нивото на захар във Вашата кръв или урина трябва да се проверява редовно.

### **Счупвания на костите**

Наблюдава се по-голям брой счупвания на костите при пациенти, особено жени, приемащи пиоглитазон. Вашият лекар ще вземе предвид това при лечението на Вашия диабет.

### **Деца и юноши**

Употребата при деца и юноши под 18 години не се препоръчва.

### **Други лекарства и Glubrava**

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообращението, например в контекста на рентген или скенер, трябва да спрете приема на Glubrava преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Glubrava.

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар може да коригира дозата Glubrava. Причината за това е, че някои лекарства могат да отслабват или усилват ефекта на Glubrava върху нивото на кръвната Ви захар.

Следните лекарства могат да увеличат ефекта на намаляване на кръвната захар на Glubrava.

Това може да доведе до риск от хипогликемия (ниска кръвна захар):

- гемфиброзил (за намаляване на високо ниво на холестерол)
- инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ) и ангиотензин II рецепторни антагонисти (за лечение на високо кръвно налягане)
- циметидин (за намаляване на стомашната киселинност)



Следните лекарства могат да намалят ефекта на намаляване на кръвната захар на Glubrava. Това може да доведе до риск от хипергликемия (високо ниво на кръвна захар):

- рифампицин (за лечение на туберкулоза и други инфекции)
- глюкокортикоиди (за лечение на алергии и възпаление)
- бета-2-агонисти (за лечение на астма)
- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици, за лечение на високо кръвно налягане)

Други:

Лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и СОХ-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб).

### **Glubrava с алкохол**

Избягвайте прекомерната употреба на алкохол по време на приема на Glubrava, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вижте точка „Риск от лактатна ацидоза“).

### **Бременност и кърмене**

- трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна. Ако искате да забременеете, Вашият лекар ще Ви посъветва да прекратите приема на това лекарство.
- не използвайте това лекарство, ако кърмите или ако планирате да кърмите (вижте точка „Не приемайте Glubrava“).

### **Шофиране и работа с машини**

Този лекарствен продукт не повлиява способността за шофиране и работа с машини, но бъдете внимателни, ако почувствате промени в зрението.

### **Glubrava съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Glubrava**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една таблетка, приемана два пъти дневно. Вашият лекар може да Ви каже да приемете различна доза, ако е необходимо. Ако имате намалена бъбречна функция, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза, която може да се наложи да бъде давана като отделни таблетки пиоглитазон и метформин.

Трябва да глътнете таблетките с чаша вода. Можете да приемате таблетките по време на или непосредствено след хранене, за да се намали вероятността за дразнене на стомаха.

Ако спазвате специална диета за диабет, трябва да я продължите, докато приемате Glubrava.

Теглото Ви трябва да бъде редовно следено. Ако теглото Ви се увеличи, уведомете Вашия лекар.

Вашият лекар ще Ви помоли да правите периодични кръвни изследвания по време на лечението с Glubrava. Това се прави, за да се провери дали черният Ви дроб работи нормално. Поне един път в годината (по-често при хора в старческа възраст или с бъбречни проблеми) Вашият лекар ще проверява дали бъбреците Ви работят нормално.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Glubrava**

Ако случайно сте приели прекалено много таблетки или някой друг, или дете приеме лекарството Ви, незабавно говорете с лекар или фармацевт. Кръвната Ви захар може да спадне под нормалните нива и може да се повиши чрез приемане на захар. Препоръчва се да носите със себе си бучки захар, сладки, бисквити или подсладен със захар плодов сок.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Glubrava**

Приемайте Glubrava всеки ден, както е предписано. Ако сте пропуснали да приемете дозата, пропуснете пропуснатата доза и продължете със следващата, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

#### **Ако сте спрели приема на Glubrava**

Glubrava трябва да се приема всеки ден, за да има ефект. Ако спрете приема на Glubrava, кръвната Ви захар може да се повиши. Уведомете Вашия лекар, преди да прекратите това лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По специално, пациенти са получавали следните сериозни нежелани реакции:

Glubrava може да доведе до много рядка (може да засегне до 1 потребител на 10 000), но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва задължително да **спрете приема на Glubrava и незабавно да се свържете с лекар или най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.

Рак на пикочния мехур се среща нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) при пациенти, приемащи Glubrava. Признаците и симптомите включват кръв в урината, болка при уриниране или внезапен позив за уриниране. Ако получите някои от тези симптоми, свържете се Вашия лекар възможно най-скоро.

При пациенти, приемащи Glubrava в комбинация с инсулин, често (може да засегне до 1 на 10 души) се получава локализирано подуване (оток). Ако получите тази нежелана реакция, говорете с Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро.

Счупване на костите е честа нежелана реакция (може да засегне до 1 на 10 души) съобщавана при жени, и също така при мъже (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата), приемащи Glubrava. Ако имате тази нежелана реакция, говорете възможно най-скоро с Вашия лекар.

Има съобщения за замъглено зрение, дължащо се на подуване (или течност) в задната част на окото (оток на макулата) при пациенти, приемащи Glubrava (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата). Ако получите този симптом за първи път, говорете с Вашия лекар колкото е възможно по-скоро. Също, ако вече сте имали замъглено зрение и симптомът се влошава, говорете с Вашия лекар колкото е възможно по-скоро.

Има съобщения за алергични реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) при пациенти, приемащи Glubrava. Ако имате сериозна алергична реакция, включително копривна треска (уртикария) и подуване на лицето, устните, езика или

гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане, спрете приема на това лекарство и незабавно говорете с Вашия лекар.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при някои пациенти, приемали Glubrava

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- болка в стомаха
- гадене
- повръщане
- диария
- загуба на апетит

Чести

- увеличено телло
- главоболие
- респираторна инфекция
- нарушено зрение
- ставна болка
- импотентност
- кръв в урината
- намаление в броя на кръвните клетки (анемия)
- скованост
- нарушения във вкуса

Нечестивъзпаление на синусите (синусит)

- газове
- безсъние (инсомния)

Много редки

- намаление на количеството на витамин В<sub>12</sub> в кръвта
- зачервяване на кожата
- сърбеж по кожата
- надигнат и сърбящ обрив (уртикария)

С неизвестна честота

- възпаление на черния дроб (хепатит)
- черният дроб не работи както трябва (промени в чернодробните ензими)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Glubrava**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената кутия и блистера след "EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Glubrava

- Активни вещества: пиоглитазон и метформин хидрохлорид. Всяка таблетка съдържа 15 mg пиоглитазон (като хидрохлорид) и 850 mg метформин хидрохлорид.
- Други съставки: микрокристална целулоза, повидон (K30), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, хипромелоза, макрогол 8 000, талк и титанов диоксид (E171).

### Как изглежда Glubrava и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки (таблетки) Glubrava са бели до почти бели, продълговати, изпъкнали, с изпъкнало релефно означение '15/850' от едната страна и '4833M' от другата. Те се доставят в алуминиеви/алуминиеви блистерни опаковки, съдържащи 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 или 180 таблетки.

Не всички видове опаковки могат бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба:

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

### Производител:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### 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

**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: +35 46 77 11 11

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Nederland**

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

**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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба