

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Glubrava 15 mg/850 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „15 / 850<sup>®</sup>”, a másik oldalán „4833M” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Glubrava 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek második vonalbeli kezelésére javallott, különösen túlsúlyos betegeknek, akiknek a legmagasabb tolerálható dózisban adott orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

A pioglitazon-kezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA<sub>1c</sub>-érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyének fennmaradását (lásd 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

#### Felnőttek normál veseműködésű (GFR $\geq$ 90 ml/perc)

A Glubrava ajánlott dózisa általában napi 30 mg pioglitazon és napi 1700 mg metformin-hidroklorid (ez az adagolás naponta 2x1, 15 mg/850 mg-os Glubrava bevételével biztosítható).

A Glubrava-ra való áttérés előtt megfontolandó a pioglitazon adag fokozatos beállítása (az optimális metformin dózishoz hozzáadva).

Amikor klinikailag lehetséges, szóba jöhet a közvetlen áttérés a metformin monoterápiáról a Glubrava terápiára.

#### Különleges betegcsoportok

##### Időskor

Mivel a metformin a vesén keresztül választódik ki, és az idős betegek hajlamosabbak a csökkent veseműködésre, a Glubravát szedő időskorúak esetében a veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazont inzulinval kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

### Vesekárosodás

A GFR értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A metformin maximális napi adagját lehetőleg naponta 2-3 részre kell elosztani. Azon betegeknél, akiknél a GFR < 60 ml/perc, a laktacidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül.

Amennyiben nem áll rendelkezésre a Glubrava megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisu kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

GFR ml/perc	Metformin	Pioglitazon
60-89	A maximális napi adag 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.	Dózismódosításra nincs szükség. A maximális dózis 45 mg.
45-59	A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	
30-44	A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	
< 30	A metformin ellenjavallt.	

### Májkárosodás

A Glubrava nem alkalmazható károsodott májműködésű betegeken (lásd 4.3 és 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

Az Glubrava biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni. A Glubrava étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat.

### 4.3 Ellenjavallatok

A Glubrava ellenjavallt a következő esetekben:

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység,
- szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV. fokozat),
- húgyhólyag-carcinoma vagy húgyhólyag-carcinoma a kórtörténetben,
- kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria,
- esetlegesen szöveti hipoxiát előidéző, akut vagy krónikus betegség, mint például szív- vagy légzési elégtelenség, közelmúltban lezajlott szívinfarktus, shock,
- májkárosodás,
- akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus,
- akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktacidózis, diabéteszes ketoacidózis),
- diabéteszes precoma,
- súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc),
- akut állapotok, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést, mint például:
  - dehidráció
  - súlyos fertőzés
  - shock,
- jódtartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása (lásd 4.4 pont),

- szoptatás (lásd 4.6 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nincsenek klinikai tapasztalatok a pioglitazonnak más orális antidiabetikus gyógyszerekkel hármaskombinációban történő alkalmazásáról.

##### Tejsavas acidosis

A laktátacidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktátacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a Glubrava adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [*non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktátacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktátacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttdadása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktátacidózis kockázatáról. A laktátacidózisra jellemző az acidotikus diszpnöe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a Glubrava szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

##### Veseműködés

A GFR értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

Az idős betegeknél a csökkent veseműködés gyakori és tünetmentes. Különös óvatosság szükséges minden olyan esetben, ahol károsodhat a veseműködés, mint például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés és nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának elkezdésekor.

##### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja a fennálló szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. korábbi szívizom infarktus vagy tüneteket okozó koszorúér-betegség vagy idősek), a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell elkezdeni a kezelést, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeken figyelni kell szívelégtelenség jeleit és tüneteit, a testtömeg növekedését vagy az oedemát, különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezerv kapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően esetenként szívelégtelenség kialakulásáról számoltak be pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása során, vagy olyan betegeken, akik anamnézisében szívelégtelenség szerepelt. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazásához egyaránt folyadékretenció társul, inzulin és Glubrava egyidejű adása fokozhatja az oedema kockázatát. A forgalomba hozatalt követően perifériás ödéma és szívelégtelenség eseteit jelentették olyan betegeknél, akik pioglitazont és nem szteroid gyulladáscsökkentőket, köztük szelektív COX-2-gátlókat alkalmaztak egyidejűleg. A kardiális állapot bármely romlása esetén a Glubrava kezelést abba kell hagyni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon–vizsgálatot végeztek 75 év alatti, 2-es típusú diabéteszben és régebb óta fennálló, jelentős nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, legfeljebb 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta ki, azonban ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban

### Idős kor

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt idős betegeknél az inzulinral történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Idős betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag–carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

### Húgyhólyag–carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló meta–analízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrákot a pioglitazonnal kezelt (12.506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10.212 beteg közül 7 esetben, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11–6,31; p = 0,029). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert, a hólyagrák diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. Epidemiológiai vizsgálatok eredményei szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabéteszes betegeknél fennáll a hólyagrák kismértékben fokozott kockázata, azonban nem minden vizsgálatban azonosítottak statisztikailag szignifikáns kockázattövekedést.

A pioglitazon kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag–carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszfamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén). A pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizelési inger jelentkeznek.

### A májfunkció ellenőrzése

A pioglitazon forgalomba hozatala után ritkán beszámoltak a májenzimszintek emelkedéséről és hepatocellularis diszfunkcióról (lásd 4.8 pont). Bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok–okozati összefüggést nem igazoltak.

Ezért ajánlott a Glubravát szedő betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a Glubrava kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Glubrava kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek (ALT > 2,5–szerese a normál tartomány felső határának), vagy akiknél májbetegség bármely egyéb bizonyítéka áll fenn.

A Glubrava terápia elkezdését követően a májenzimszintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép függvényében. Ha az ALT szintek a normál tartomány háromszorosa fölé emelkednek a Glubrava terápia során, a májenzim–szinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALT a normál tartomány felső határának háromszorosa felett marad, abba kell hagyni a kezelést. Ha rendellenes májműködésére utaló tünetek jelentkeznek, köztük tisztázatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A Glubrava kezelés folytatásáról a laboratóriumi értékelésekig a klinikai állapot megítélése alapján kell dönteni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

### Testtömeg–gyarapodás

A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatok során dózisfüggő testtömeg–gyarapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodása és esetenként a folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a testtömeg–növekedés a szívelégtelenség egyik tünete lehet, ezért a testtömeg szoros ellenőrzése szükséges.

## Hematológia

A pioglitazon kezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokritérték kismértékű csökkenését (4%, ill. 4,1% relatív csökkenés) figyelték meg, ami hemodilúcióval magyarázható. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollos vizsgálatokban a metforminnal (3–4%-os hemoglobinszint és 3,6–4,1%-os hematokritérték relatív csökkenés) is.

## Hypoglykaemia

Pioglitazont szulfonilurea készítménnyel kettős orális kombinációban kapó betegeknél fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata, és szükségessé válhat a szulfonilurea adagjának csökkentése.

## Látászavarok

A forgalomba hozatalt követő bejelentések szerint, kiújuló vagy rosszabbodó diabetikus makula oedema lépett fel látásélesség-csökkenéssel tiazolidindionok, pl. pioglitazon adásakor. Számos beteg egyidejű perifériás oedemát is panaszolt. Nem világos, hogy van-e közvetlen összefüggés a pioglitazon és a makula oedema között, a gyógyszert felíró orvosnak azonban számolnia kell a makula oedema lehetőségével, ha a beteg látásélesség-zavarokra panaszodik; meg kell fontolnia, hogy megfelelő szemészeti kivizsgálásra küldje a beteget.

## Műtét

Mivel a Glubrava metformin-hidrokloridot tartalmaz, ezért általában, spinális vagy epidurális érzéstelenítésben végzett műtét idejére a kezelést fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

## Jódtartalmú kontrasztanyag adása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

## Policisztás petefészek szindróma

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycisztás ovarium szindrómás betegeknél újra megindulhat az ovuláció. Ilyen esetekben fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegnek tudnia kell a terhesség kockázatáról, és ha a beteg gyermeket kíván vállalni vagy teherbe esik, abba kell hagyni a kezelést (lásd 4.6 pont).

## Egyéb

Randomizált, kontrollos, kettős vak, klinikai vizsgálatokból származó, csonttöréses mellékhatások összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték (lásd 4.8 pont).

A számított törésgyakoriság a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 betegév, a komparátorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 betegév volt. Ebben az adatállományban az észlelt törési kockázatemelkedés pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 betegév.

Néhány epidemiológiai vizsgálat a csonttörés kockázatának hasonló emelkedésére utalt férfiakkal és nőknél.

A pioglitazonnal kezelt betegek hosszú távú gondozása során figyelembe kell venni a csonttörések kockázatát (lásd 4.8 pont).

Citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) való együttes alkalmazás esetén körültekintően kell eljárni. A glikémiás kontrollt gondosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Glubravával nem végeztek szabályszerű interakciós vizsgálatokat. A következő megállapítások az egyes hatóanyagokra (pioglitazon és metformin) vonatkoznak.

##### Pioglitazon

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke a háromszorosára nő. Mivel a dóziszfüggő nemkívánatos események gyakorisága növekedésének fennáll a lehetősége, gemfibrozillal történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a glikémiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke 54%-kal csökken. Rifampicinnel történő együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának növelése. Megfontolandó a glikémiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

A glükokortikoidok (szisztémásan vagy helyileg alkalmazva), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinsic hyperglükémiás aktivitással rendelkeznek. Erről a beteget tájékoztatni kell, és gyakrabban kell a vércukorszintet ellenőrizni, főleg a kezelés kezdeti szakában. Amennyiben szükséges, az antidiabetikum adagját a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt, illetve befejezésekor módosítani kell.

Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók csökkenthetik a vércukorszintet. Amennyiben szükséges, az antidiabetikum adagját a másik gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt, illetve befejezésekor módosítani kell.

Az interakciós vizsgálatok kimutatták, hogy a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin, a fenpropion és a metformin farmakokinetikájára, illetve farmakodinamikájára. Humán vizsgálatok nem utalnak az indukálható fő citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4A enzimek indukciójára. *In vitro* vizsgálatokban nem bizonyították egyetlen citokróm P450 izoenzim gátlását sem. Az ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-blokkolók, HMGCoA-reduktáz-inhibitorok) kölcsönhatások nem várhatók.

##### Metformin

###### Együttadása nem ajánlott

###### Alkohol

Az alkoholt intoxikáció fokozza a laktacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor.

###### Jódtartalmú kontrasztanyagok

A Glubrava adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

###### Óvatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktacidózis kockázatát. Ezen készítmények Glubrava együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

A tubuláris szekréciónal eliminálódó kationos gyógyszerek (pl. cimetidin) a közös renális tubuláris transzportrendszerért versengve kölcsönhatásba léphetnek a metforminnal. Hét normál, egészséges önkéntesen végzett vizsgálat kimutatta, hogy a cimetidin, napi kétszer 400 mg adagban a szisztémás metformin expozíciót (AUC) 50%-kal, a  $C_{max}$ -ot pedig 81%-kal emelte meg. Ezért a tubuláris szekréciónal ürülő kationos gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor megfontolandó a glikémiás kontroll gondos ellenőrzése, a gyógyszeradag módosítása a javasolt adagoláson belül, valamint az antidiabetikus kezelés módosítása.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzóképes korú nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Glubrava nem ajánlott fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes korú nőknek. Amennyiben a beteg teherbe kíván esni, a Glubrava kezelést fel kell függeszteni.

##### Terhesség

###### *Pioglitazon*

A pioglitazon terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő humán adat. A pioglitazonnal végzett állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberre vonatkozó lehetséges kockázat nem ismert.

###### *Metformin*

A metformin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek nem mutattak ki rákkeltő hatást, és nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Glubrava szedése terhesség idején nem javallt. Amennyiben a beteg teherbe esik, a Glubrava kezelést abba kell hagyni.

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy a pioglitazon és a metformin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a pioglitazon és a metformin kiválasztódását igazolták laktáló patkányok anyatejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Glubrava alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

##### Termékenység

Állatokon pioglitazonnal végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt a párzásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre gyakorolt hatás.

A metformin 600 mg/kg/nap adagban, ami a testfelületet összehasonlítva a maximális ajánlott humán adag háromszorosa, nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok termékenységét.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Glubrava nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Látászavarokat tapasztaló betegeknek azonban óvatosaknak kell lenniük gépjárművezetés és gépek kezelése közben.



## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonsági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokat végeztek mind Glubrava tablettákkal, mind együttesen alkalmazott pioglitazonnal és metforminnal (lásd 5.1 pont). A kezelés megkezdésekor hasi fájdalom, hasmenés, étvágycsökkenés, hányinger és hányás fordulhat elő. Ezek a reakciók nagyon gyakoriak, de általában a legtöbb esetben maguktól megszűnnek. A laktát acidózis egy súlyos reakció, ami nagyon ritkán ( $< 1/10\ 000$ ) fordulhat elő (lásd 4.4 pont), és az egyéb reakciók, mint a csonttörés, a testtömeg-növekedés és az ödéma gyakran ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Kettős vak vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes szervrendszer-osztályokon belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság, majd csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Mellékhatás	Mellékhatások gyakorisága		
	pioglitazon	metformin	Glubrava
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>			
felső légúti fertőzések	gyakori		gyakori
sinusitis	nem gyakori		nem gyakori
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>			
húgyhólyag-carcinoma	nem gyakori		nem gyakori
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			
anaemia			gyakori
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			
túlérzékenység és allergias reakciók <sup>1</sup>	nem ismert		nem ismert
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>			
B <sub>12</sub> vitamin felszívódás csökkenése <sup>2</sup>		nagyon ritka	nagyon ritka
laktát acidózis		nagyon ritka	nagyon ritka
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
hypaesthesia	gyakori		gyakori
álmatlanság	nem gyakori		nem gyakori
fejfájás			gyakori
ízérzékszavar		gyakori	gyakori
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
látászavar <sup>3</sup>	gyakori		gyakori
maculaoedema	nem ismert		nem ismert

Mellékhatás	Mellékhatások gyakorisága		
	pioglitazon	metformin	Glubrava
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek<sup>4</sup></b>			
hasi fájdalom		nagyon gyakori	nagyon gyakori
hasmenés		nagyon gyakori	nagyon gyakori
flatulencia			nem gyakori
étvágycsökkenés		nagyon gyakori	nagyon gyakori
hányinger		nagyon gyakori	nagyon gyakori
hányás		nagyon gyakori	nagyon gyakori
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			
hepatitis <sup>5</sup>		nem ismert	nem ismert
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
erythema		nagyon ritka	nagyon ritka
viszketés		nagyon ritka	nagyon ritka
urticaria		nagyon ritka	nagyon ritka
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>			
csonttörés <sup>6</sup>	gyakori		gyakori
arthralgia			gyakori
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>			
haematuria			gyakori
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>			
erectilis dysfunctio			gyakori
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
oedema <sup>7</sup>			gyakori
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>			
testtömeg-növekedés <sup>1</sup>	gyakori		gyakori
alanin aminoszféraz-szint emelkedése <sup>2</sup>	nem ismert		nem ismert
májfunkciós rendellenesség <sup>3</sup>		nem ismert	nem ismert

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

<sup>1</sup> A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknel. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

<sup>2</sup> A hosszú távú metformin kezelést összefüggésbe hozták a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának és szérumszintjének csökkenésével. Ezt az etiológiát ajánlatos figyelembe venni, ha a betegnél megaloblasztos anémia észlelhető.

<sup>3</sup> Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgorában és törésmutatójában bekövetkező átmeneti változások következménye.

<sup>4</sup> Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek leggyakrabban a kezelés kezdeti szakaszában lépnek fel, és a legtöbb esetben spontán megszűnnek.

<sup>5</sup> Elszigetelt jelentések: májfunkció rendellenességek vagy hepatitisz, melyek a metformin kezelés megszüntetése után eltűntek.

<sup>6</sup> Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatás-bejelentések összesített elemzését. A pioglitazont szedő nőknél a törések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870 pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%; 1,0 törés 100 betegévenként), míg a 905 komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%; 0,5 törés 100 betegévenként) szenvedett törést. Tehát ebben a vizsgálatban a pioglitazont alkalmazó nőknél megfigyelt fokozott törési kockázat 0,5 törés 100 alkalmazási betegévenként. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%). A forgalomba hozatalt követően csonttöréseket jelentettek mind férfi, mind nőbetegeknél (lásd 4.4 pont).

<sup>7</sup> Oedemát a metforminnal és pioglitazonnal kezelt betegek 6,3%-ánál jeleztek az aktív komparátorral végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, míg szulfonilurea adása a metformin kezelés mellett az oedema 2,2%-os előfordulásához vezetett. A jelentett oedema esetek általában enyhék, ill. mérsékelték voltak és rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

<sup>8</sup> Aktív komparátorral végzett kontrollos vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testtömeg-növekedése egy év alatt 2-3 kg volt. A kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon egy éves kezelés alatt átlagosan 1,5 kg-os testtömeg-növekedést eredményezett.

<sup>9</sup> A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték tartomány felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALT-emelkedés incidenciája azonos volt a placebo esetén észlelttel, de kevesebb volt, mint amit a metformin, ill. a szulfonilurea komparátorral kezelt csoportokban megfigyelnél. A pioglitazon kezelés során csökkent a májenzimsszintek átlagértéke.

Kontrollos klinikai vizsgálatokban a pioglitazont szedők körében bejelentett szívelégtelenség incidenciája azonos volt a placebo-csoportban, valamint a metforminnal, ill. a szulfonilureával kezelt betegek körében megfigyelttel, azonban nőtt, ha inzulinnal együtt alkalmazták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt a pioglitazon-, mint a placebo-csoportban, ha inzulint is tartalmazó kezelés kiegészítéseként alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban a pioglitazont és inzulint kapó betegeknél a szívelégtelenség nagyobb arányát figyelték meg a 65 éves vagy idősebb betegeknél, mint 65 évesnél fiatalabb betegeknél (9,7% szemben a 4,0% kal). Pioglitazon nélkül inzulinnal kezelt betegeknél a szívelégtelenség aránya 8,2% volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél, szemben a 65 évesnél fiatalabb betegeknél észlelt 4,0%-kal. Szívelégtelenséget jelentettek a pioglitazon forgalomba hozatalát követően, és gyakrabban észlelték, ha a pioglitazont inzulinnal együtt alkalmazták, vagy ha a beteg kórelőzményében szívelégtelenség szerepelt (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb, 45 mg/nap dózisonál többet vettek be. A legnagyobb bejelentett adag 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napon keresztül, amely nem járt tünetekkel.

A metformin jelentős túladagolása (vagy a tejsavas acidosis egyéb fennálló rizikótényezői) tejsavas acidosis kialakulásához vezethet; utóbbi orvosi vészhelyzet és feltétlenül kórházi kezelést igényel.

A laktát és a metformin eltávolításának leghatásosabb módja a hemodialízis.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikumok, orális antidiabetikumok kombinációi, ATC kód: A10BD05

A Glubrava két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antidiabetikus hatóanyag kombinációja, a 2-es típusú cukorbetegség glikémiás kontrolljának javítása céljából: a pioglitazon, a tiazolidin-dionok, míg a metformin-hidroklorid a biguanidok osztályába tartozik. A tiazolidin-dionok elsősorban az inzulinrezisztencia csökkentésével fejtik ki a hatásukat, a biguanidok pedig főként azért, hogy csökkentik a máj endogén glükóztermelését.

#### Pioglitazon és metformin kombinációja

Naponta kétszer alkalmazott, fix dóziszú, 15 mg pioglitazon /850 mg metformin kombinációt tartalmazó tablettát (N = 201), naponta kétszer alkalmazott 15 mg pioglitazont (N = 189) és naponta kétszer alkalmazott 850 mg metformint (N = 210) vizsgáltak egy randomizált, kettős vak, parallel csoportos vizsgálatban olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akiknek átlagos kiindulási HbA<sub>1c</sub>-értéke 9,5% volt. A korábban szedett antidiabetikus gyógyszereket a kiindulási értékek mérése előtt 12 héttel megszakították. Huszonnégy hetes kezelést követően az elsődleges végpont, vagyis a HbA<sub>1c</sub> átlagos változása a kiindulási értékhez képest -1,83% volt a kombinációt szedő csoportban a pioglitazon-csoportban mért -0,96%-os (p < 0,0001) és a metformin csoportban mért -0,99%-os (p < 0,0001) változással szemben.

A fenti vizsgálatban észlelt biztonságossági profil az egyes hatóanyagok esetében tapasztalt, ismert mellékhatásokat tükrözte, és nem utalt újabb biztonságossági problémákra.

#### Pioglitazon

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus sejtmagi (peroxisomális proliferator-aktivált gamma) receptorok aktiválásával hat, melynek következtében állatokban fokozódik a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejtjeinek inzulinérzékenysége. A pioglitazon kezelés csökkenti a máj glükóztermelését és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás szövetek glükózhasznosítását.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glikémiás kontrollja javul. A jobb vércukorszint-beállítás révén csökken a vérplazma éhomi és posztprandiális inzulin koncentrációja. Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (meghatározás szerint  $\geq 8,0\%$ -os HbA<sub>1c</sub> koncentráció a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan-Meier-analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegeknél, mint a pioglitazon csoportban. Két év után a glikémiás kontroll (HbA<sub>1c</sub> < 8,0%) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, míg a gliklaziddal kezelt 50%-ánál volt egyensúlyban. Két évig tartó vizsgálatban metforminnal kombinált pioglitazont és gliklazidot hasonlították össze. Egy év elteltével a szénhidrát-anyagszere állapota (a HbA<sub>1c</sub> kiindulási értéktől való átlagos eltérése alapján ítélve) hasonló volt a két terápiás csoportban. A második év során a HbA<sub>1c</sub> érték romlásának üteme kisebb volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezeltben.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatban három hónapos optimalizált inzulinkezelés ellenére sem kielégítő vércukorszint-beállítású betegeket randomizáltak 12 hónapos pioglitazon- vagy placebokezelésre. A pioglitazonnal kezelt betegek HbA<sub>1c</sub> szintje átlagosan 0,45%-kal csökkent a továbbra is

inzulin-monoterápiával kezelt csoportéhoz képest, és a pioglitazon–csoportban csökkent az inzulinadag.

A HOMA analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését és az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták ki.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin–hányadost a kiindulási értékhez képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia *versus* placebo) hatását 2–es típusú diabetesben szenvedőkön értékelte egy kisméretű, 18 hetes vizsgálat. A pioglitazon kezelést jelentős testtömeg–növekedés kísérte. A visceralis zsírállomány jelentősen csökkent, míg az extraabdominalis zsírtömeg gyarapodott. A testzsír–eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő, hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid– és szabad zsírsav–koncentrációt, valamint a HDL–koleszterin–szint emelkedését figyelték meg az LDL–koleszterin–szintek kismértékű, klinikailag nem jelentős növekedésével. Legfeljebb két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, a metformin– vagy a gliklazid kezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid– és szabad zsírsav szintet, és növelte a HDL–koleszterin koncentrációt. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem emelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL–koleszterin szintet, míg metformin és gliklazid kezelés során csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban a trigliceridek felszívódásának és májban zajló szintézisének csökkentése révén – az éhomi triglicerid szint csökkentése mellett a pioglitazon a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is mérsékelte. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát–anyagcserére gyakorolt hatásaitól és statisztikailag szignifikáns mértékben különböztek a glibenklamid hatásától.

A PROactive vizsgálatban – mely egy 5238, 2–es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteg bevonásával végzett, placebo–kontrollos, kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat volt – a folyamatban lévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez pioglitazont vagy placebót adtak 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt; a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával kombinálva. A bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több teljesülése volt szükséges: szívizom infarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy koszorúér–bypass graft, akut koronária szindróma, koszorúérbetegség vagy perifériás obstruktív verőérbetegség. A betegek majdnem felének anamnézisében szerepelt szívizominfarktus, és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél legalább két kardiovaszkuláris bevonási kritérium volt azonosítható az anamnézisében. Majdnem minden vizsgált személy (95%) szív–érrendszerre ható gyógyszereket (béta–blokkolókat, ACE–gátlókat, angiotenzin II antagonistákat, Ca–csatorna blokkolókat, nitrátokat, diuretikumokat, acetilszalicilsavat, sztatinokat, fibrátokat) kapott.

Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (ami a bármely okból eredő mortalitás, nem hatálos kimenetelű szívizom infarktus, stroke, akut koronária szindróma, jelentős alsó végtagi amputáció, koronária revaszkularizáció és az alsó végtagi revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények mellett szólnak, hogy pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal, nőtt az ödéma, a testtömeg–növekedés és a szívelégtelenség gyakorisága. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését.

### Metformin

A metformin antihyperglükémiás hatású biguanid, amely mind az éhomi, mind az étkezés utáni vércukorszintet csökkenti. Nem stimulálja az inzulinszekréciót és ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metforminnak három hatásmechanizmusa lehetséges:

- a májban zajló glükóztermelés csökkentése a glükoneogenezis és glikogenolízis gátlása révén,
- az inzulinérzékenység mérsékelt növelése az izmokban, a perifériás glükózfelvétel és-hasznosítás javítása,
- a glükóz intesztinális felszívódásának lassítása.

A metformin stimulálja az intracelluláris glikogénszintézist a glikogén-szintetázra gyakorolt hatása révén. A metformin fokozza bizonyos membrán glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzportkapacitását.

Emberben a metformin, a glykaemiára kifejtett hatásától függetlenül, kedvezően befolyásolja a lipidanyagcserét. Terápiás dózisok adása során, kontrollált közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin, LDLc- és trigliceridszinteket.

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) bebizonyította az intenzív vércukorkontroll hosszú távú előnyeit 2-es típusú diabetes mellitusban. Az önmagában alkalmazott diéta kudarca után metforminnal kezelt, túlsúlyos betegek eredményeinek értékelése a következőket mutatta:

- a diabetes okozta szövődmények abszolút rizikója szignifikánsan csökkent a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) a csak diétázó csoporthoz (43,3 esemény/1000 betegév),  $p = 0,0023$ , és a kombinált szulfonilurea, ill. inzulin monoterápiás csoportokhoz képest (40,1 esemény/1000 betegév),  $p = 0,0034$ ,
- a diabeteses mortalitás abszolút rizikója szignifikánsan csökkent: metformin: 7,5 esemény/1000 betegév, míg csak diéta esetén 12,7 esemény/1000 betegév,  $p = 0,017$ ,
- az összmortalitás abszolút rizikója szignifikánsan csökkent: metformin 13,5 esemény/1000 betegév, csak diéta, 20,6 esemény/1000 betegév ( $p = 0,011$ ), illetve kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápia 18,9 esemény/1000 betegév ( $p = 0,021$ ),
- a szívinfarktus abszolút rizikója szignifikánsan csökkent: metformin 11 esemény/1000 betegév, csak diéta 18 esemény/1000 betegév ( $p = 0,01$ ).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint az Glubrava vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitusban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Glubrava

Egészséges önkénteseken végzett bioekvivalencia vizsgálatok során kimutatták, hogy a Glubrava bioekvivalens a külön-külön, tablettában adott pioglitazonnal és metforminnal.

Egészséges önkénteseknek adva a Glubravát, étkezés nem befolyásolta sem a pioglitazon AUC-, sem  $C_{max}$  értékét. Metformin esetében a táplálkozást követően az AUC és a  $C_{max}$  átlagértéke alacsonyabb volt (13% és 28%). A  $T_{max}$  étkezés után hosszabb volt; pioglitazon esetében kb. 1,9 órával, metformin esetében 0,8 órával.

A következő megállapítások a Glubrava egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkoznak.

### Pioglitazon

#### *Felszívódás*

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A natív pioglitazon általában a bevétel után 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2 mg – 60 mg-os dózis bevételét követően arányosan emelkedtek. Az egyensúlyi állapot 4–7 nappal az alkalmazás elkezdése után alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, ill. a metabolitok akkumulációjához. Az étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biohasznosulása 80%-nál nagyobb.

#### *Eloszlás*

A becsült eloszlási térfogat emberben 0,25 l/kg.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik plazmafehérjéhez (> 99%).

### *Biotranszformáció*

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilénsoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450 2C8 izoenzim révén történik, de kisebb mértékben más izoenzimek is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M–II, M–III és M–IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembe vételével a pioglitazon és az M–III metabolit azonos mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembe vételével az M–IV metabolit hozzájárulása a hatáshoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M–II relatív hatáshozát minimális.

*In vitro* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon gátolná a citokróm P450 bármely izoenzimét. Emberben a pioglitazon nem indukálja az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4).

Az interakciós vizsgálatok szerint a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinamikájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) a beszámolók szerint emeli, ill. csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

### *Elimináció*

Emberben radioizotóppal jelzett pioglitazon orális adását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a natív pioglitazont csak kis mennyiségben lehetett kimutatni a vizeletben és a székletben. A natív pioglitazon átlagos eliminációs felezési ideje a plazmában 5–6 óra, míg az összes aktív metabolitjaié 16–23 óra.

### *Linearitás/nem-linearitás*

A terápiás dózistartományban az egyszeri adagokkal elvégzett vizsgálatok a farmakokinetika linearitását bizonyítják.

### *Időskorúak*

Az egyensúlyi farmakokinetika hasonló 65 évesnél fiatalabb, ill. idősebb emberek esetében.

### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon orális clearance-e hasonló. Ennél fogva nem változik a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja.

### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az intrinsic clearance csökken, amelyhez nagyobb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

### Metformin

#### *Felszívódás*

A metformin egyszeri dózisének *per os* adása után 2,5 órával tetőzik a plazmaszint. Egészséges önkéntesekben egy 500 mg-os metformin tabletta abszolút biohasznosulása hozzávetőleg 50–60%. Egyszeri perorális adag után a székletben található fel nem szívódott frakció 20–30%.

A szájon át adott metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. Szokásos dózisok és adagolási rend esetén az egyensúlyi plazmakoncentráció 24–48 órán belül kialakul és általában kevesebb, 1 µg/ml-nél. Kontrollos klinikai vizsgálatok során a metformin csúskoncentrációja ( $C_{max}$ ) nem haladta meg a 4 µg/ml-es értéket, még maximális dózisok esetén sem.

A táplálék csökkenti, és kismértékben megnyújtja a metformin felszívódását. Egyszeri, 850 mg-os adag bevitelét követően 40%-kal alacsonyabb plazma csúskoncentrációt, az AUC 25%-os csökkenését és a  $T_{max}$  35 perces megnyúlását észlelték. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

### *Eloszlás*

A plazmafehérje–kötődés elhanyagolható. A metformin a vörösvérsejtekbe is bejut. A vérben a csúcskoncentráció alacsonyabb, mint a vérplazmában, és közel azonos időben alakul ki. A vörösvértettek valószínűleg másodlagos eloszlási teret képeznek. Az átlagos eloszlási térfogat (Vd) 63–276 l.

### *Biotranszformáció*

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem azonosítottak metabolitokat.

### *Elimináció*

A metformin renalis clearance >400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtráció és tubuláris szekréció révén eliminálódik. Egyszeri perorális adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Károsodott veseműködés esetén a renalis clearance a kreatinin clearance mértékével arányosan csökken, és ezáltal az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

### *Linearitás/nem-linearitás*

Perorális alkalmazás után a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezik, hogy a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A Glubrava hatóanyagainak kombinációjával nem végeztek állatkísérleteket. A következő adatok a külön-külön, pioglitazonnal, illetve metforminnal elvégzett klinikai vizsgálatokból származnak.

### Pioglitazon

Toxicológiai vizsgálatokban a haemodilútióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus szívizom-hypertrophiával járó plazmatérfogat–expanzió következetesen kimutatható volt ismételt dózissokkal kezelt egerekben, patkányban, kutyában és majomban. Ezen kívül fokozott zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4–szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon is megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzati fejlődés visszamaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, ily módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető anyagcsere–szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatossorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyagban az epitheliumhyperplasia (hímek és nőstények), ill. a daganatok (hímek) gyakoribb előfordulását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányon végzett, 24 hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokrisztályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nemből sem figyeltek meg tumorképződést. Legfeljebb 12 hónapon keresztül pioglitazonnal kezelt kutyában, és majomban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát.

A familiaris adenomatous polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidin-dion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismert.



## Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz  
Povidon (K30)  
Kroszkarmellóz–nátrium  
Magnézium–sztearát

#### Filmbevonat

Hipromellóz  
Makrogol 8000  
Talkum  
Titán–dioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/alumínium buboréksomagolások.  
Dobozonként 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 vagy 180 tablettával.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. december 11.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. November 10.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Írország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTON

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Glubrava 15 mg/850 mg filmtabletta

pioglitazon/metformin–hidroklorid

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin–hidroklorid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

14 tabletta

28 tabletta

30 tabletta

50 tabletta

56 tabletta

60 tabletta

90 tabletta

98 tabletta

180 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Glubrava 15 mg/850 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glubrava 15 mg/850 mg tableta

pioglitazon/metformin–hidroklorid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Takeda (logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A NAPTÁRAS CSOMAGOLÁSHOZ:**

H. 1	H. 2
K. 1	K. 2
Sze. 1	Sze. 2
Csüt. 1	Csüt. 2
P. 1	P. 2
Szo. 1	Szo. 2
Vas. 1	Vas. 2

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

### Glubrava 15 mg/850 mg filmtabletta pioglitazon/metformin–hidroklorid

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Glubrava és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Glubrava szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Glubravát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Glubravát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Glubrava és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Glubrava pioglitazon és metformint tartalmaz, melyek vércukorszint–csökkentő szerek, ún. antidiabetikumok.

A 2–es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétesz mellitusz) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél, amennyiben a metformin kezelés önmagában nem elegendő. A 2–es típusú cukorbetegség rendszerint felnőttkorban alakul ki, különösen annak következtében, ha a beteg túlsúlyos, és amikor a szervezet nem képes elég inzulint (egy hormon, ami a vércukorszintet szabályozza) termelni vagy nem képes elég hatékonyan felhasználni a termelt inzulint.

A Glubrava 2–es típusú cukorbetegségben azáltal segít a vércukorszint kontrollálásában, hogy elősegíti a szervezet által termelt inzulin hatékonyabb hasznosítását. Ha a Glubrava kezelés-megkezdése után 3–6 hónappal sem javult a vércukorszint-beállítás, abba kell hagyni a gyógyszer szedését.

#### 2. Tudnivalók a Glubrava szedése előtt

##### Ne alkalmazza a Glubravát

- ha allergiás a pioglitazonra, metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha szívelégtelenségben szenved vagy korábban volt már szívelégtelensége,
- ha nemrégiben infarktusa volt, keringési problémái vannak, úgymint sokk, vagy légzési nehézségek,
- ha májbetegsége van,
- ha mértéktelenül fogyaszt alkoholt (minden nap, vagy csak időről időre),

- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktátacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd "A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" pontot) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet,
- ha húgyhólyag daganata van vagy valaha volt,
- ha vér van a vizeletében, amit orvosa még nem vizsgált ki,
- ha veseműködése súlyosan csökkent,
- ha valamilyen fertőzése van, vagy kiszáradt,
- ha röntgenfelvételt készítenek Önről, injekcióban adott kontrasztanyaggal („érfestéssel”), szóljon kezelőorvosának, ugyanis a vizsgálat előtt és után egy bizonyos ideig fel kell függesztenie a Glubrava alkalmazását,
- ha szoptat.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Glubrava szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével (lásd 4. pont),

- ha szívpanaszai vannak. Néhány esetben, ha régóta fennállt a 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazonnal és inzulinnal együtt folytatott kezelés mellett szívelégtelenség alakult ki. Mielőbb értesítse kezelőorvosát, ha szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi duzzanat (ödéma).
- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció) vagy szívelégtelensége van, különösen, ha 75 évesnél idősebb. El kell mondania kezelőorvosának, ha gyulladásgátló gyógyszereket szed, melyek szintén okozhatnak folyadék-visszatartást és vizenyőt.
- ha speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája (a szem hátsó részének duzzanata) van, szóljon kezelőorvosának, ha bármilyen módon megváltozik a látása.
- ha ciszták vannak a petefészkekben (polycisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Glubravát szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nem kívánt terhesség elkerülésére.
- ha májproblémái vannak. Mielőtt elkezdi szedni az Glubravát, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként meg kell ismételni. Mielőbb értesítse kezelőorvosát, ha májproblémára utaló tünetek alakulnak ki Önnél (mint tisztázatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, étvágycsökkenés és/vagy sötét színű vizelet) mivel ezekben az esetekben a májműködését ellenőrizni kell.

A vörösvértestek számának csökkenését is kialakulhat Önnél (vérszegénység).

Kezelőorvosa vérvizsgálatot végezhet az Ön vérképének és májműködésének ellenőrzése céljából.

### A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata

A Glubrava egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

**Rövid ideig hagyja abba a Glubrava szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat,** például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.

**Hagyja abba a Glubrava szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal,** mivel az állapot kómához vezethet.

A laktáacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktáacidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

A Glubrava-kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Ha Önnek nagyobb műtetre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Glubrava szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Glubrava szedését.

### **Hipoglikémia**

Ha az Glubravát a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt szedi valószínűbb, hogy vércukorszintje a normális szint alá csökken (hipoglikémia). A hipoglikémia tünetei, például gyengeség, szédülés, fokozott izzadás, szapora szívverés, látászavarok vagy összpontosítási nehézség kialakulása esetén fogyasszon cukrot, hogy újra megemelje a vércukorszintjét. Kérjen további információkat kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől, ha nem biztos abban, hogyan ismerheti fel ezt az állapotot. Javasoljuk, hogy vigyen magával cukorkát, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

Vére vagy vizelete cukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell.

### **Csonttörés**

Pioglitazont szedő betegeknél, főként nőknél megnövekedett a csonttörések száma. Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegsége kezelésekor.

### **Gyermekek és serdülők**

Alkalmazása gyermekeknek és serdülőknek 18 éves kor alatt nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és a Glubrava**

Ha Önnek kontrasztanyagot tartalmazó röntgen vizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Glubrava szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Glubrava szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Glubrava adagját. Ez azért szükséges, mert egyes gyógyszerek gyengíthetik vagy felerősíthetik a Glubravának az az Ön vércukorszintjére gyakorolt hatását.

A következő gyógyszerek fokozhatják a Glubrava vércukorszint-csökkentő hatását. Ez hipoglikémia (alacsony vércukorszint) kockázatához vezethet:

- gemfibrozil (koleszterinszint csökkentő)
- angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók (magas vérnyomás kezelésére)
- cimetidin (gyomorsavcsökkentő)

A következő gyógyszerek gyengíthetik a Glubrava vércukorszint-csökkentő hatását. Ez hiperglikémia (magas vércukorszint) kockázatához vezethet:

- rifampicin (a tüdőgümőkór és más fertőzések kezelésére)
- glükokortikoidok (allergiák, gyulladások kezelésére)
- béta-2-agonisták (asztma kezelésére)
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok magas vérnyomás kezelésére)

Egyéb:

Fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib),

### **A Glubrava egyidejű bevétele alkohollal**

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Glubrava szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd „A laktacidózis (tejsavas acidózis) kockázata” pontot).

### **Terhesség és szoptatás**

- feltétlenül tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy ha gyermeket szeretne. Ezt a gyógyszert nem szedheti, ha terhes. Ha szeretne teherbe esni, kezelőorvosa tanácsolni fogja Önnel, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.
- ne szedje ezt a gyógyszert, ha szoptat, vagy ha azt tervezi, hogy gyermekét szoptatni fogja (lásd a „Ne alkalmazza a Glubrava-t” pontot).

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a gyógyszer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

### **A Glubrava nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Glubravát?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy tablettát. Szükség esetén kezelőorvosa ettől eltérő adagolást is előírhat. A tablettákat egy pohár vízzel vegye be. Csökkent veseműködés esetén kezelőorvosa kisebb adagokat írhat elő, és ilyenkor előfordulhat, hogy a pioglitazont és a metformint külön tablettaként kell beszednie.

A tablettákat beveheti étkezés közben vagy közvetlenül utána, így csökken a gyomorpanaszok valószínűsége.

Ha Ön cukorbetegnek számára javasolt, speciális diétát tart, ezt a Glubrava szedésének időtartama alatt is folytatnia kell.

Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell; ha testsúlya gyarapodott, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Kezelőorvosa a Glubrava tablettákkal való kezelés során időszakosan előír vérvizsgálatot. Így ellenőrizhető, hogy ép-e a máj működése. Veseműködését kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi (idősebbeknél, vagy vesebetegeknél gyakrabban).

### **Ha az előírtnál több Glubravát vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, ami cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

### **Ha elfelejtette bevenni a Glubravát**

A Glubravát az előírás szerint naponta vegye be. Mindazonáltal, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, hagyja ki az elfelejtett adagot és a szokásos adagolási rend szerint vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Glubrava szedését**

Az Glubravát a megfelelő hatás érdekében minden nap szednie kell. Ha abbahagyja az Glubrava szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen kezelőorvosával mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A betegek különösen a következő, súlyos mellékhatásokat tapasztalták:

A Glubrava egy nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd a "Figyelmeztetések és óvintézkedések" című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Glubrava szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktát acidózis kómához vezethet.

A Glubravát szedő betegek körében nem gyakran (100 betegből legfeljebb 1–nél) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelet közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizelési inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli, a lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát.

Körülírt duzzanatot (vizenyőt) is gyakran (10 betegből legfeljebb 1–nél) tapasztaltak azoknál a betegeknél, akik a Glubravát inzulinnal együtt alkalmazták. Ha Ön ezt a mellékhatást észleli, a lehető leghamarabb tájékoztassa kezelőorvosát.

A Glubravát szedő nőbetegek esetében gyakran (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) számoltak be a csontok töréséről, és Glubravát szedő férfibetegeknél is jelentették ezt (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát.

A Glubravát szedő betegeknél jelentettek továbbá homályos látást a szem hátsó részében kialakuló duzzanat (vagy folyadékgyülem) következtében (makulaödéma) (gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Ha először tapasztal ilyen tünetet, értesítse kezelőorvosát, mihelyt lehetséges. Amennyiben korábban már homályos volt a látása és a tünetek súlyosbodnak, szintén mielőbb értesítse kezelőorvosát.

Ismeretlen gyakoriságú allergiás reakciókat jelentettek Glubravát szedő betegeknél (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Ha Önnél súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

A következő mellékhatásokat észlelték egyes Glubravát szedő betegek

Nagyon gyakori (10–ből több mint 1 beteget érinthet)

- hasi fájdalom
- hányinger
- hányás
- hasmenés
- étvágycsökkenés

Gyakori

- testsúlynövekedés

- fejfájás
- légúti fertőzés
- látási rendellenesség
- ízületi fájdalom
- impotencia
- vér jelenléte a vizeletben
- a vörösvértestek számának csökkenése (anémia)
- zsibbadás
- ízérvészavar

Nem gyakori

- melléküreg gyulladás (szinuszitisz)
- hasi puffadás
- álmatlanság (inszomnia)

Nagyon ritka

- a B<sub>12</sub> vitamin mennyiségének csökkenése a vérben
- a bőr kivörösödése
- bőrviszketés
- kiemelkedő viszkető kiütések (csalánkiütés)

Nem ismert

- májgyulladás (hepatitisz)
- a májműködés romlása (májenzim változások)

#### **Feltételezett mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell a Glubravát tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható: és EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

#### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

##### **Mit tartalmaz a Glubrava**

- A készítmény hatóanyagai a pioglitazon és a metformin. Tablettánként 15 mg pioglitazont (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, povidon (K 30), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz, makrogol 8000, talkum és titán-dioxid (E171).



### **Milyen a Glubrava külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A filmtabletta (tabletta) fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás, domború, egyik oldalán '15 / 850', másik oldalán '4833M' jelzéssel. Buboréksomagolásban, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 vagy 180 tablettát tartalmazó alumínium/alumínium buboréksomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

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

### **Gyártó:**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: +358 20 746 5000

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma****Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.