

*Neberegiſtruotas vaistinis preparatas*

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Glubrava 15 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tabletės yra baltos ar balkšvos, pailgos, plėvele dengtos, vienoje pusėje įspausta „15/850“, o kitoje–„4833M“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Glubrava yra antro pasirinkimo vaistas skiriamas sergančią 2 tipo cukriniu diabetu, ypač viršsvorį turinčių suaugusių pacientų, gydymui, kurie negali pakankamai kontroliuoti glikemijos, vartodami vien tik maksimalias toleruojamas geriamojo metformino dozes.

Praėjus 3–6 mėn. nuo gydymo pioglitazonu pradžios, reikia įvertinti gydymo efektyvumą (pvz., nustatyti, kiek sumažėjo HbA<sub>1c</sub> rodiklis). Pacientams, kurių atsakas į gydymą yra nepakankamas, pioglitazono vartojimą reikia nutraukti. Atsižvelgiant į galimą ilgalaikio gydymo pioglitazonu riziką, vaistinio preparato išrašantis gydytojas tolesniais įprastiniais tyrimais turi patvirtinti palankaus pioglitazono poveikio išlikimą (žr. 4.4 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

*Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali (GFG  $\geq$  90 ml/min.)*

Rekomenduojama Glubrava dozė yra 30 mg per parą pioglitazono ir 1 700 mg per parą metformino hidrochlorido (tokia dozė gaunama, vartojant po vieną Glubrava 15 mg/850 mg tabletę du kartus per parą).

Dozės titravimas pioglitazonu (kartu su optimalia metformino doze) turi būti apsvarstomas prieš pacientui pradėdant vartoti Glubrava.

Jei kliniškai priimtina, monoterapija metforminu gali būti svarstomas tiesioginis pakeitimas gydymu Glubrava.

#### Specialios populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Kadangi metforminas išskiriamas pro inkstus, o senyvų pacientų inkstų funkcija linkusi silpnėti, todėl jiems vartojant Glubrava reikia reguliariai tirti jų inkstų funkciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Gydytojas gydymą turi pradėti mažiausia rekomenduojama doze, kurią reikia didinti palaipsniui, ypač jei pioglitazonas derinamas su insulinu (žr. 4.4 skyrių *Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas*).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Prieš pradėdant gydymą vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Pageidautina didžiausią metformino paros dozę reikia dalyti į 2-3 paros dozes. Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių GFG < 60 ml/min., reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo Glubrava stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus viena veikliąją medžiagą turinčius komponentus.

GFG ml/min.	Metforminas	Pioglitazono
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Dozės koreguoti nereikia. Maksimali paros dozė siekia 45 mg.
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	
< 30	Metformino vartoti negalima	

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Glubrava vartoti negalima (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

Glubrava saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams nenustatytas. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Tabletės turėtų būti nuryjamos užgeriant stikline vandens. Glubrava vartojimas valgio metu ar tuoj po jo gali sumažinti virškinimo trakto simptomus, susijusius su metformino vartojimu.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Glubrava neskiriama pacientams, kuriems:

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai
- Širdies nepakankamumas ar buvęs širdies nepakankamumas (NYHA klasė nuo I iki IV)
- Yra arba anksčiau buvo šlapimo pūslės vėžys
- Neiširta makroskopinė hematurija
- Ūminės ar lėtinės ligos, galinčios sukelti audinių hipoksiją, tokios kaip širdies ar kvėpavimo nepakankamumas, neseniai ištiktas miokardo infarktas, šokas
- Kepenų funkcijos pablogėjimas
- Ūminis apsinuodijimas alkoholiu, alkoholizmas
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė)

- Diabetinė prekoma
- Sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min.)
- Ūminės būklės, galinčios pakeisti inkstų funkciją, pavyzdžiui:
  - dehidratacija
  - sunki infekcinė liga
  - šokas
- Kontrastinių medžiagų, kurių sudėtyje yra jodo, vartojimas į kraujagyslę (žr. 4.4 skyrių)
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių)

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gydymo pioglitazonu kartu su kitais dviem geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto patirties nėra.

##### Laktatinė acidozė

Pieno rūgšties acidozės, labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir plaučių ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidratacijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti Glubrava vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU)), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų nepakankamumas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketonemija, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę, vartojimas kartu (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) globėjus reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti Glubrava vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvatų santykis.

##### Inkstų funkcija

Prieš pradėdant gydymą ir paskui reguliariai reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių). Metformino negalima vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Senyvo amžiaus pacientams inkstų funkcijos susilpnėjimas yra dažnas ir besimptomis. Ypatingo atsargumo reikia tais atvejais, kai inkstų funkcija gali sutrikti, pvz., pradėjus gydymą antihipertenziniais vaistais ar diuretikais, arba pradėjus gydymą nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU).

##### Skysčių susilaikymas ir širdies nepakankamumas

Vartojant pioglitazoną, organizme gali susilaikyti skysčiai, dėl to gali pasunkėti ar prasidėti širdies nepakankamumas. Pacientus, kuriems yra bent vienas stazinio širdies nepakankamumo išsivystymo rizikos veiksnys (buvęs miokardo infarktas ar išreikšta koronarinė širdies liga, ar senyvas amžius), reikia pradėti gydyti mažiausia rekomenduojama doze, kurią reikia didinti palaipsniui. Būtina sekti, ar pacientams, ypač tiems, kurių širdies funkcija susilpnėjusi, neatsiranda širdies nepakankamumo

simptomų ir požymių ar edemų ir ar nedidėja kūno svoris. Po vaisto patekimo į rinką buvo gauta pranešimų apie pacientų, gydomų pioglitazonu ir insulinu arba praecityje sirgusių širdies nepakankamumu, širdies nepakankamumo atvejus. Kadangi gydymas insulinu ir pioglitazonu yra susijęs su skysčių susilaikymu, insulinu ir Glubrava vartojimas kartu gali padidinti edemos riziką. Po vaisto patekimo į rinką taip pat buvo gauta pranešimų apie pacientų, kartu vartojusių pioglitazono ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, įskaitant, periferinės edemos ir širdies nepakankamumo atvejus. Atsiradus bet kokių širdies COX-2 inhibitorius būklės pablogėjimo simptomų, Glubrava vartojimą reikia nutraukti.

Buvo atliktas tyrimas, norint nustatyti gydymo pioglitazonu pasekmes širdies ir kraujagyslių sistemai, kuriame dalyvavo 2 tipo cukriniu diabetu sergantys jaunesni negu 75 metų pacientai, kurie prieš pradėdami gydyti sirgo sunkia stambiųjų kraujagyslių liga. Tiriamiesiems jau taikomas gydymas antidiabetiniais bei širdies ir kraujagyslių sistemą veikiančiais medikamentais buvo papildytas pioglitazonu arba placebo ir taip jie toliau buvo gydomi ne ilgiau kaip 3,5 metų. Tyrimo rezultatai rodo, jog tokio gydymo metu dažniau pasireiškė širdies nepakankamumas, tačiau dėl jo mirštamumas nepadidėjo.

#### Senyviems pacientams

Derinys su insulinu senyvo amžiaus pacientams, dėl padidėjusios sunkios širdies nepakankamumo rizikos, turi būti vartojamas atsargiai.

Atsižvelgiant į su amžiumi susijusią riziką (ypač šlapimo pūslės vėžį, kaulų lūžių ir širdies nepakankamumą), gydant senyvo amžiaus pacientus, reikia atidžiai apsvarstyti naudos ir rizikos santykį tiek prieš, tiek gydymo metu.

#### Šlapimo pūslės vėžys

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenimis, pioglitazonu gydytiems pacientams šlapimo pūslės vėžio dažnis buvo didesnis (19 atvejų 12 506 pacientams; 0,15%) negu kontrolinės grupės pacientams (7 atvejai 10 212 pacientams; 0,07%), rizikos santykis – 2,64 (95% PI: 1,11–6,31; p=0,029). Atmetus pacientus, kuriems šlapimo pūslės vėžio diagnozės metu tiriamojo vaistinio preparato ekspozicijos trukmė buvo trumpesnė negu vieneri metai, pioglitazonu gydytiems pacientams buvo diagnozuoti 7 šlapimo pūslės vėžio atvejai (0,06%), o kontrolinės grupės pacientams – 2 atvejai (0,02%). Epidemiologinių tyrimų rezultatai taip pat rodo mažą šlapimo pūslės vėžio rizikos padidėjimą pioglitazonu gydomiems sergantiesiems cukriniu diabetu, tačiau ne visų tyrimų metu buvo nustatyta statistiškai reikšminga padidėjusi rizika.

Šlapimo pūslės vėžio rizikos veiksniai turi būti įvertinti prieš pradėdami gydymą pioglitazonu (rizika apima amžių, rūkymo istoriją, tam tikrų profesinių ar chemoterapijos medžiagų poveikį, pvz., ciklofosfamido arba ankstesnio dubens srities spindulinio gydymo). Bet kokia makroskopinė hematurija turi būti ištirta prieš pradėdami gydymą pioglitazonu.

Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu gydymo metu atsiranda makroskopinė hematurija ar kiti simptomai, tokie kaip dizurija arba staigus noras šlapintis.

#### Kepenų funkcijos stebėjimas

Po to, kai pioglitazonas pateko į rinką, gauta pavienių pranešimų apie kepenų fermentų koncentracijos padidėjimą bei kepenų ląstelių funkcijos sutrikimą (žr. 4.8 skyrių). Nors aprašyti labai reti mirties atvejai, tačiau priežastinis jų ryšys nenustatytas.

Todėl Glubrava vartojantiems pacientams rekomenduojama periodiškai nustatyti kepenų fermentų kiekį. Jį būtina nustatyti visiems pacientams prieš pradėdami gydyti Glubrava. Jeigu kepenų fermentų koncentracija yra padidėjusi (ALAT > 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą) arba jeigu yra kitokių kepenų ligos požymių, Glubrava pradėti gydyti negalima.

Pradėjus gydyti Glubrava, rekomenduojama periodiškai tirti kepenų fermentų kiekį, atsižvelgiant į klinikines aplinkybes. Jeigu vartojant Glubrava nustatoma, kad ALAT koncentracija yra 3 kartus didesnė už viršutinę normos ribą, tyrimą reikia kuo greičiau atlikti iš naujo. Jeigu ALAT kiekis išlieka daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymą reikia nutraukti. Jeigu pacientui atsiranda kepenų funkcijos sutrikimui būdingų simptomų (nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija ir (ar) šlapimo patamsėjimas), reikia nustatyti kepenų fermentų kiekį. Atsižvelgiant į paciento būklę, nusprendžiama, ar tęsti gydymą, laukiant tyrimo rezultatų. Pasireiškus geltai, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti.

### Kūno svorio didėjimas

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad pioglitazoną vartojantiems pacientams priklausomai nuo dozės dydžio didėja kūno svoris. Tai gali būti dėl riebalų sankaupos arba kartais gali būti susijęs su skysčių susilaikymu organizme. Kai kuriais atvejais kūno svorio didėjimas gali būti širdies nepakankamumo simptomas, todėl jį reikia atidžiai stebėti.

### Kraujas

Pioglitazonu gydomiems pacientams šiek tiek sumažėjo vidutinis hemoglobino kiekis (4% santykinis sumažėjimas) ir hematokrito rodmuo (4,1% santykinis sumažėjimas), atitinkantys kraujo atskiedimą. Lyginamųjų kontroliuojamųjų pioglitazono tyrimų metu panašių pokyčių atsirado ir metforminą vartojusiems pacientams (santykinis hemoglobino ir hematokrito sumažėjimas buvo atitinkamai 3-4% ir 3,6-4,1%).

### Hipoglikemija

Pacientams, kurie terapijos dviem geriamaisiais preparatais metu pioglitazono vartoja kartu su sulfonilkarbamidu, gali gręsti nuo dozės dydžio priklausoma hipoglikemija, todėl gali reikėti mažinti sulfonilkarbamido dozę.

### Akių sutrikimai

Po registracijos gauta pranešimų apie naujai prasidėjusią arba paryškėjusią diabetinę geltonosios dėmės (toliau – dėmės) edemą kartu su regėjimo sutrikimu, vartojant tiazolidindionus, įskaitant pioglitazoną. Dauguma šių pacientų pranešė apie kartu esančią periferinę edemą. Neaišku, ar yra tiesioginis ryšys tarp pioglitazono vartojimo ir dėmės edemos, tačiau skiriantys vaistus asmenys turėtų pagalvoti apie galimą dėmės edemą, jeigu pacientai praneša apie regos pablogėjimą; turi būti atliktas atitinkamas oftalmologinis stebėjimas.

### Operacijos

Kadangi Glubrava sudėtyje yra metformino hidrochlorido, operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, metformino vartojimą reikia nutraukti. Gydymą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

### Kontrastinių medžiagų su jodu skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliama nefropatija, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Glubrava vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

## Policistinių kiaušidžių sindromas

Dėl sustiprėjusio insulino poveikio pioglitazonu gydomoms pacientėms, kurioms yra policistinių kiaušidžių sindromas, gali atsinaujinti ovuliacija. Šios pacientės gali pastoti. Jas reikia įspėti apie tokią galimybę; jei pacientė nori pastoti ar pastoja, gydymą šiuo preparatu reikia nutraukti (žr. 4.6 skyrių).

## Kitos

Bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reakcijų, įvykusių dvigubai aklu būdu atlikto atsitiktinių imčių kontrolinio klinikinio tyrimo metu, analizė rodo kaulų lūžio dažnio padidėjimą moterims (žr. 4.8 skyrių).

100 moterų, vartojusių pioglitazono, per metus kaulų lūžių dažnis buvo 1,9, 100 moterų, vartojusių lyginamojo preparato, – 1,1. Remiantis šiais duomenimis, kaulų lūžio rizikos perviršis 100 pioglitazono vartojusių moterų per metus yra 0,8 atvejai.

Kai kurie epidemiologiniai tyrimai parodė panašiai padidėjusią kaulų lūžio riziką tiek vyrams, tiek moterims. Ilgalaikio pacientų gydymo pioglitazonu metu kaulų lūžio riziką reikia turėti omenyje. Žr. 4.8 skyrių.

Kartu su citochromo P 450 2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu) arba induktoriais (pvz., rifampicinu) pioglitazonu reikia gydyti atsargiai. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę. Svarstytinas pioglitazono dozės tikslinimas rekomenduojamų dozių ribose arba diabeto gydymo keitimas (žr. 4.5 skyrių).

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Neatlikta jokių formalių Glubrava sąveikos tyrimų. Toliau pateikiama turima informacija apie atskiras veikliąsias medžiagas (pioglitazoną ir metforminą).

### Pioglitazonas

Pastebėta, kad su pioglitazonu vartojant gemfibrozilio (P 450 2C8 inhibitoriaus), 3 kartus padidėja pioglitazono AUC. Kadangi tokiu atveju gali padažnėti nuo dozės dydžio priklausomi nepageidaujami reiškiniai, gali reikėti mažinti pioglitazono dozę, jeigu kartu vartojama gemfibrozilio. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių). Pastebėta, kad su pioglitazonu vartojant rifampicino (P 450 2C8 induktoriaus), 54 % sumažėja pioglitazono AUC. Gali reikėti didinti pioglitazono dozę, jeigu kartu vartojama rifampicino. Būtina atidžiai sekti gliukozės kiekį kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Gliukokortikoidai (vartojami sistemiškai ir lokaliai), beta-2 adrenoreceptorių agonistai ir diuretikai pasižymi būdingu poveikiu, didinančiu gliukozės kiekį kraujyje. Dėl to pacientus reikia įspėti bei dažniau tirti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač gydymo pradžioje. Jei būtina, mažinančio padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje vaistinio preparato dozė turi būti koreguojama gydymo kitu vaistiniu preparatu metu ir kai jo vartojimas nutraukiamas.

Angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai gali mažinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Jei būtina, mažinančio padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje vaistinio preparato dozė turi būti koreguojama gydymo kitu vaistiniu preparatu metu ir kai jo vartojimas nutraukiamas.

Sąveikos tyrimais nustatyta, kad pioglitazonas reikšmingo poveikio digoksino, varfarino, fenpropumono ir metformino farmakokinetikai ar farmakodinamikai nedaro. Tyrimų rezultatai rodo, jog žmogaus organizme svarbiausių indukuojamų citochromo P 450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 indukcijos nebūna. Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad medikamentas neslopina jokių citochromo P 450 potipių. Jokios sąveikos su šių fermentų metabolizuojamomis medžiagomis, pvz., geriamaisiais

kontraceptikais, ciklosporinu, kalcio kanalų blokatoriais ir HMGC<sub>o</sub>A reduktazės inhibitoriais, nesitikima.

## Metforminas

### Kartu vartoti nerekomenduojama

#### *Alkoholis*

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais.

#### *Jodo turinčios kontrastinės medžiagos*

Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Glubrava vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

#### *Deriniai, kuriuos vartojant reikia imtis atsargumo priemonių*

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su Glubrava, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Katijoniniai vaistiniai preparatai, kurie yra pašalinami inkstų tubulinarinės (vamzdelinės) sekrecijos būdu (pvz. cimetidinas) gali sąveikauti su metforminu konkuruodami dėl bendros inkstų vamzdelinės transportavimo sistemos. Stebėjimo tyrimas, atliktas septyniems sveikiems savanoriams, parodė, kad cimetidinas, vartojamas po 400 mg dukart per parą padidino metformino sisteminį poveikį (AUC) 50% ir C<sub>max</sub> 81%. Todėl turi būti vykdoma atidi gliukemijos kontrolė bei dozavimas pagal rekomenduojamą dozuotę ir atliekami pakeitimai diabeto gydyme, kai kartu vartojami katijoniniai vaistiniai preparatai kurie yra pašalinami inkstų vamzdelinės sekrecijos būdu.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moteris / vyrų ir moterų kontracepcija

Glubrava nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Jeigu pacientė ketina pastoti, gydymas Glubrava turi būti nutrauktas.

### Nėštumas

#### *Pioglitazonas*

Nėra pakankamų duomenų apie pioglitazono vartojimą nėštumo metu. Pioglitazono tyrimai su gyvūnais parodė reprodukcinį toksiškumą (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma.

#### *Metforminas*

Duomenų apie metformino vartojimą nėščioms moterims kiekis yra ribotas. Su gyvūnais atlikti tyrimai teratogeninio poveikio neparodė ar nerodo tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukciniam toksiškumui (žr. 5.3 skyrių).

Glubrava nėštumo metu vartoti negalima. Jeigu pacientė pastoja, gydymas Glubrava turi būti nutraukiamas.

### Žindymas

Nežinoma, ar pioglitazonas ir metforminas išskiriami su moters pienu. Turimi tyrimų su gyvūnais toksiškumo duomenys parodė, jog pioglitazonas ir metforminas patenka į žindančių žiurkių pieną (žr. 5.3 skyrių). Negali būti paneigta rizika naujagimiams / kūdikiams.



Žindymo laikotarpiu vartoti Glubrava yra kontraindikuotina (žr. 4.3 skyrių).

### Vaisingumas

Su gyvūnais, vartojusiais pioglitazono, atliktų vaisingumo tyrimų metu poveikio poravimuisi, apvaisinimui ar vaisingumo indeksui nebuvo.

Iki 600 mg/kg per parą vartotos metformino dozės, kurios yra apytikriai tris kartus didesnės, nei rekomenduojama žmogui paros dozė, pagrįsta kūno paviršiaus ploto palyginimu, neturėjo poveikio žiurkių patinų ar patelių vaisingumui.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Glubrava gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai, kuriems buvo regėjimo sutrikimų, turi būti atsargūs vairuodami ar valdydami mechanizmus.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo informacijos santrauka

Atlikti Glubrava tablečių palyginimo su kartu vartojamais pioglitazonu ir metforminu klinikiniai tyrimai (žr. 5.1 skyrių). Pradėjus gydymą gali atsirasti pilvo skausmai, viduriavimas, apetito netekimas, pykinimas ir vėmimas; šios nepageidaujamos reakcijos yra labai dažnos, bet paprastai daugeliu atvejų praeina spontaniškai. Laktatinė acidozė yra sunki nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškia labai retai (< 1/10 000) (žr. Skyrių 4.4). Kitos nepageidaujamos reakcijos, tokios kaip kaulų lūžiai, kūno svorio padidėjimas ir edema, gali pasireikšti dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki < 1/10) (žr. skyrių 4.4).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelės forma

Nepageidaujamos reakcijos raportuotos dvigubai aklų tyrimų metu bei vaistui patekus į rinką, išvardijamos toliau MedDRA priimtais terminais, pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažniai apibūdinami taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ); dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki < 1/10); nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki < 1/100); reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki < 1/1 000); labai reti (< 1/10 000); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos dažnio mažėjimo, paskui sunkumo mažėjimo tvarka.

Nepageidaujamos reakcijos	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Pioglitazonas	Metforminas	Glubrava
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>			
viršutinių kvėpavimo takų infekcija	dažni		dažni
sinusitas	nedažni		nedažni
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>			
šlapimo pūslės vėžys	nedažni		nedažni
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			
anemija			dažni

Nepageidaujamos reakcijos	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Pioglitazonas	Metforminas	Glubrava
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			
padidėjęs jautrumas ir alerginės reakcijos <sup>1</sup>	dažnis nežinomas		dažnis nežinomas
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>			
vitamino B12 absorbcijos sumažėjimas <sup>2</sup>		labai reti	labai reti
laktatinė acidozė		labai reti	labai reti
<b>Nervų sistemos sutrikimas</b>			
hipestezija	dažni		dažni
nemiga	nedažni		nedažni
galvos skausmas			dažni
skonio jutimo sutrikimai		dažni	dažni
<b>Akių sutrikimai</b>			
regos sutrikimas <sup>3</sup>	dažni		dažni
tinklainės dėmės edema	dažnis nežinomas		dažnis nežinomas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai<sup>4</sup></b>			
pilvo skausmai		labai dažni	labai dažni
viduriavimas		labai dažni	labai dažni
vidurių pūtimas			nedažni
apetito netekimas		labai dažni	labai dažni
pykinimas		labai dažni	labai dažni
vėmimas		labai dažni	labai dažni
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			
hepatitas <sup>5</sup>		dažnis nežinomas	dažnis nežinomas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			
paraudimas		labai reti	labai reti
niežulys		labai reti	labai reti
urtikarija		labai reti	labai reti
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			
kaulų lūžis <sup>6</sup>	dažni		dažni
artralgija			dažni
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			
hematurija			dažni
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>			
erekcijos funkcijos sutrikimas			dažni

Nepageidaujamos reakcijos	Nepageidaujamų reakcijų dažnis		
	Pioglitazonas	Metforminas	Glubrava
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>			
edema <sup>7</sup>			dažni
<b>Tyrimai</b>			
kūno svorio padidėjimas <sup>8</sup>	dažni		dažni
alaninamino-transferazės padaugėjimas <sup>9</sup>	dažnis nežinomas		dažnis nežinomas
kepenų funkcijos tyrimų anomalijos <sup>5</sup>		dažnis nežinomas	dažnis nežinomas

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

<sup>1</sup>Po vaisto pateikimo į rinką buvo gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo reakcijas pacientams, vartojusiems pioglitazoną. Šios reakcijos pasireiškė anafilaksija, angioneurozinė edema bei dilgėline.

<sup>2</sup>Ilgalaikis gydymas metforminu siejamas su vitamino B12 absorbcijos bei jo kiekio serume sumažėjimu. Rekomenduojama apsvarstyti šią etiologiją, jei pacientui yra megaloblastinė anemija.

<sup>3</sup>Regos sutrikimas, priklausantis nuo gliukozės kiekio kraujyje pokyčio ir pasireiškiantis dėl laikino lęšiuko pabrinkimo ir refrakcijos indekso pokyčio, pasireiškė daugiausia gydymo pradžioje.

<sup>4</sup>Virškinamojo trakto sutrikimai dažniau atsiranda gydymo pradžioje ir dažniausiai praeina savaime.

<sup>5</sup>Atskiri pranešimai: kepenų funkcijos tyrimų anomalijos ar hepatitas praeinantis po metformino naudojimo nutraukimo.

<sup>6</sup>Atlikta bendra kaulų lūžio nepageidaujamų reiškinių, įvykusių dvigubai aklu būdu atlikto atsitiktinių imčių kontrolinio (poveikis lygintas su lyginamojo preparato) klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo daugiau negu 8 100 pioglitazonu ir 7 400 lyginamuoju vaistiniu preparatu ne ilgiau kaip 3,5 metų gydytų pacientų, analizė. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo didesnis, atitinkamai 2,6% ir 1,7%. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,3% ir 1,5%). 3,5 metų trukmės tyrimo PROactive metu pioglitazonu gydytoms moterims kaulų lūžio dažnis buvo 44/870 (5,1%; 1 lūžis per 100 pacienčių metų), vartojusioms lyginamojo preparato – 23/905 (2,5%; 0,5 lūžio per 100 pacienčių metų). Tad šiame tyrime nustatytas lūžių rizikos padidėjimas moterims, vartojusioms pioglitazono, siekia 0,5 lūžio per 100 pacienčių metų. Pioglitazonu, palyginti su lyginamuoju preparatu, gydytiems vyrams kaulų lūžių dažnis nepadidėjo (jis buvo atitinkamai 1,7% ir 2,1%). Po vaistinio preparato pateikimo į rinką pranešta apie kaulų lūžius ir vyrams, ir moterims (žr. 4.4 skyrių).

<sup>7</sup>Aktyviai kontroliuojamais lyginamaisiais tyrimais buvo nustatyta edema 6,3% pacientų gydytų metforminu ir pioglitazonu, o gydymo metforminu papildymas sulfonilkarbamide sukėlė edemą 2,2% pacientų. Edema paprastai buvo silpna ar vidutinė, dėl jos gydymo dažniausiai nutraukti nereikėjo.

<sup>8</sup>Aktyviai kontroliuojamų lyginamųjų tyrimų metu vien pioglitazoną vartojusių ligonių kūno svoris per metus padidėjo 2–3 kg. Kombinuotų tyrimu metu, kai pioglitazonas buvo vartojamas kartu su metforminu, ligonių kūno svoris per metus padidėjo vidutiniškai 1,5 kg.

<sup>9</sup>Klinikinių tyrimų metu pioglitazoną vartojantiems pacientams daugiau nei tris kartus viršijanti viršutinę normos ribą ALAT koncentracija atsirado tiek pat dažnai, kaip vartojantiems placebo, tačiau rečiau negu lyginamųjų grupių pacientams, vartojantiems metforminą ar sulfonilkarbamidą. Gydant pioglitazonu, vidutinis kepenų fermentų kiekis sumažėjo.

Kontrolinių klinikinių tyrimų metu pioglitazoną vartojantiems pacientams širdies nepakankamumo pasireiškimo dažnis buvo toks pat, kaip vartojusiems placebo, metforminą ar sulfonilkarbamidą, tačiau gydant kartu su insulinu, dažnis padidėjo. Pasekmių tyrimo metu pacientams, kuriems prieš pradėdant gydyti sirgo sunkia stambųjų kraujagyslių liga, gydymą medikamentais, tarp kurių buvo insulinas, papildžius pioglitazonu, sunkus širdies nepakankamumas pasireiškė 1,6% dažniau, negu papildžius placebo. Tačiau dėl to šio tyrimo metu mirštamumas nepadidėjo. Šio tyrimo metu pacientams, vartojusiems pioglitazono ir insulino, didesnis procentas širdies nepakankamumo atveju buvo stebėtas  $\geq 65$  metų pacientams palyginti su jaunesniais nei 65 metų (9,7% palyginti su 4,0%). Pacientams, vartojusiems insulino be pioglitazono, širdies nepakankamumo dažnis buvo 8,2%  $\geq 65$  metų amžiaus palyginti su 40% jaunesniais nei 65 metų. Įdiegus pioglitazoną į rinką, jo vartojantiems pacientams širdies nepakankamumas pasireiškė ir buvo dažnesnis, pioglitazono vartojusiems kartu su insulinu arba pacientams, sirgusiems širdies nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu kai kurie pacientai vartojo didesnę paros dozę, negu rekomenduojama didžiausia, t. y. 45 mg. Praneštą apie didžiausią vartotą dozę, t. y. po 120 mg per parą 4 paras iš eilės, po to po 180 mg per parą 7 paras iš eilės, nebuvo susijusi su jokiais simptomais.

Gausus metformino perdozavimas (ar kartu esančios laktatinės acidozės rizikos veiksniai) gali sukelti laktatinę acidozę – kritinę būklę, kurią privaloma gydyti ligoninėje.

Hemodializė – efektyviausias būdas laktatams ir metforminui pašalinti.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – vaistai diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD05.

Glubrava - dviejų antihiperглиkeminių veikliųjų medžiagų derinys, kuris pasižymi vienas kitą papildančiu veikimo mechanizmu, gerinančiu gliukemijos kontrolę 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams; pioglitazonas priklauso tiazolidindionų grupei, o metformino hidrochloridas - biguanidų grupei. Tiazolidindionai visų pirma silpnina atsparumą insulinui, o biguanidai mažina endogeninės gliukozės gamybą kepenyse.

#### Pioglitazono ir metformino derinys

Atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, paralelinių grupių tyrimo metu buvo vertinamas fiksuotų dozių pioglitazono 15 mg ir metformino 850 mg sudėtinės tabletės, vartojamos dukart per parą (N = 201), vien pioglitazono 15 mg, vartojamo dukart per parą (N = 189), bei vien metformino 850 mg, vartojamo dukart per parą (N = 210), poveikis 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurių pradinė HbA<sub>1c</sub> vertė buvo 9,5%. Ankstesnių vaistinių preparatų nuo diabeto vartojimas buvo

nutrauktas 12 savaičių prieš pradinį matavimą. Po 24 gydymo savaičių pagrindinės vertinamosios baigties HbA<sub>1c</sub> vertė (palyginti su pradine verte) vidutiniškai pakito -1,83% sudėtinės tabletės grupėje, -0,96% vien pioglitazono grupėje ( $p < 0,0001$ ) ir -0,99% vien metformino grupėje ( $p < 0,0001$ ).

Tyrimo metu nustatytas vaisto saugumo profilis atitiko žinomas, atskiroms sudėtinėms dalims būdingas nepageidaujamas reakcijas, todėl manoma, kad papildomų saugumo problemų vaistų derinys nekelia.

### Pioglitazonas

Pioglitazonas veikia galimai mažindamas atsparumą insulinui. Manoma, kad jis aktyvina specifinius branduolio receptorių (peroksisomų proliferatoriaus aktyvinamus gama receptorių), todėl didėja gyvūnų kepenų, riebalinių ir skeleto raumenų ląstelių jautrumas insulinui. Nustatyta, kad tuomet, kai yra atsparumas insulinui, pioglitazonas mažina gliukozės išsiskyrimą iš kepenų ir didina gliukozės įsisavinimą periferijoje.

2-ojo tipo diabetu sergantiems pacientams pioglitazonas pagerina gliukozės kiekio reguliavimą nevalgius ir po valgio. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas yra susijęs su insulino kiekio sumažėjimu kraujo plazmoje nevalgius ir po valgio. Klinikinis tyrimas, kurio metu buvo lyginama monoterapija pioglitazonu ir gliklazidu, buvo pratęstas iki dvejų metų, siekiant įvertinti, per kiek laiko gydymas taps neefektyvus (gydymas laikomas neefektyviu, kai po pirmųjų 6 gydymo mėnesių nustatoma HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8,0\%$ ). Kaplan-Meier analizė parodė, kad pacientams, vartojusiems gliklazidą, lyginant su vartojusiais pioglitazoną, gydymas greičiau tapdavo neefektyvus. Glikemijos kontrolė išliko normali (HbA<sub>1c</sub>  $< 8,0\%$ ) dvejus metus 69% pacientų, vartojusių pioglitazoną, lyginant su 50% pacientų, vartojusių gliklazidą. Dvejų metų trukmės klinikiniuose tyrimuose, lyginant pioglitazoną su gliklazidu, skiriant juos kaip priedą prie metformino, buvo nustatyta, kad po vienerių metų glikemijos kontrolė, matuojant HbA<sub>1c</sub> pokytį nuo pradinio lygio, buvo panaši abiejose gydymo grupėse. Antraisiais metais HbA<sub>1c</sub> rodmenys blogėjimo greitis pioglitazono grupėje buvo mažesnis, nei gliklazido.

Placebu kontroliuojamo tyrimo metu pacientai, kuriems po 3 mėn. optimizuojamojo gydymo insulinu gliukozės kontrolė kraujyje buvo nepakankama, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: viena jų 12 mėn. buvo gydyta pioglitazonu, kita – placebu. Pioglitazonu gydytiems, palyginti su vartojusiais vien insulino, pacientams HbA<sub>1c</sub> sumažėjo vidutiniškai 0,45% ir jiems reikėjo mažesnės insulino dozės.

HOMA analizė rodo, kad pioglitazonas pagerina beta ląstelių funkciją bei padidina jautrumą insulinui. Dvejų metų trukmės tyrimai rodo, kad šis preparato poveikis išlieka.

Vienerių metų trukmės klinikinių tyrimų metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas pastoviai statistiškai reikšmingai mažina albumino/kreatinino santykį, lyginant su pradiniais dydžiais.

Pioglitazono poveikis 2-ojo tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams buvo tirtas nedidelio 18 savaičių klinikinio tyrimo metu (monoterapija 45 mg pioglitazono doze lyginta su gydymu placebo). Pioglitazono vartojimas buvo susijęs su ženkliu kūno svorio padidėjimu. Vidaus organų riebalų kiekis labai sumažėjo, o ne pilvo riebalų masė padidėjo. Panašus riebalų pasiskirstymo pokytis vartojant pioglitazoną buvo lydimas jautrumo insulinui padidėjimo. Daugelio klinikinių tyrimų metu pioglitazoną vartojančių pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, kraujo plazmoje sumažėjo trigliceridų bei laisvųjų riebalų rūgščių kiekis, padidėjo DTL cholesterolio koncentracija, ir šiek tiek, tačiau klinikai nereikšmingai, padidėjo MTL cholesterolio kiekis. Iki 2 metų trukmės klinikiniuose tyrimuose buvo nustatyta, kad pioglitazonas sumažina bendrą plazmos trigliceridų ir laisvųjų riebiųjų rūgščių kiekį bei padidina DTL cholesterolio kiekį, lyginant su placebo, metforminu ar gliklazidu. Pioglitazonas nesukėlė statistiškai reikšmingo MTL cholesterolio kiekio padidėjimo lyginant su placebo, tuo tarpu metforminas ir gliklazidas MTL cholesterolio kiekį sumažino. 20 savaičių trukmės klinikinio tyrimo metu buvo nustatyta, kad pioglitazonas ne tik sumažina trigliceridų kiekį nevalgius, bet ir sumažina hipertrigliceridemiją po valgio, veikdamas tiek absorbuotus, tiek kepenyse sintezuotus

trigliceridus. Šis poveikis nepriklauso nuo pioglitazono poveikio glikemijai ir kitaip nei glibenklamido atveju yra statistiškai reikšmingas.

PROactive tyrimu buvo nustatinėtos gydymo pasekmės kardiovaskulinei sistemai. Tyrime dalyvavo 5 238 2 tipo cukriniu diabetu sergantys ligoniai, kuriems prieš pradėdant gydyti buvo išreikšta stambiųjų kraujagyslių liga. Tiriamieji atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės tiriamiesiems jau taikomas gydymas nuo diabeto ir kardiovaskulinės sistemos ligos buvo papildytas pioglitazonu, kitos – placebo ir taip buvo gydoma ne ilgiau kaip 3,5 metų. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 62 metai, vidutinė diabeto trukmė – 9,5 metų. Maždaug trečdalis ligonių buvo gydomi insulino ir metformino arba (ir) sulfonilkarmabido dariniu. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami tie pacientai, kurie buvo patyrę vieną ar daugiau iš šių sutrikimų: miokardo infarktas, smegenų insultas, perkutaninė chirurginė širdies procedūra arba širdies vainikinių arterijų šuntavimas, ūminis koronarinis sindromas, koronarinė širdies liga, obstrukcinė periferinių arterijų liga. Beveik pusė tiriamųjų buvo patyrę miokardo infarktą, maždaug 20% – smegenų insultą. Apie pusę tyrime dalyvavusių pacientų turėjo mažiausiai du įtraukimo į tyrimą kardiovaskulinės sistemos kriterijus. Beveik visi (95%) tiriamieji vartojo kardiovaskulinę sistemą veikiančių vaistinių preparatų (beta adrenoblokatorių, AKF inhibitorių, angiotenzino II antagonistų, kalcio kanalų blokatorių, nitratų, diuretikų, acetilsalicilo rūgšties, statinų, fibratų).

Nors, atsižvelgiant į sudėtinę vertinamąją baigtį, t. y. mirštamumo dėl bet kokių priežasčių, nemirtino miokardo infarkto, smegenų insulto, ūminio koronarinio sindromo, didelės kojos dalies amputacijos, širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos ir kojų kraujagyslių revaskuliarizacijos dažnį, tyrimas nepavyko, tačiau jo rezultatai rodo, kad ilgalaikio pioglitazono vartojimo metu nerimo dėl kardiovaskulinės sistemos kilti neturėtų. Vis dėlto edemos, kūno svorio didėjimo ir širdies nepakankamumo dažnis padidėjo. Mirštamumo dėl širdies nepakankamumo dažnis nepadidėjo.

### Metforminas

Metforminas – biguanidas, pasižymintis antihiperglikeminiu poveikiu ir mažinantis ir bendrąjį gliukozės kiekį plazmoje, ir šį kiekį po valgio. Jis nestimuliuoja insulino sekrecijos, todėl nedidina gliukozės kiekio.

Metforminas gali veikti trimis mechanizmais:

- Slopindamas gliukoneogenezę bei glikogenolizę, mažina gliukozės gamybą kepenyse.
- Raumenyse, saikingai padidindamas jautrumą insulinui, pagerina gliukozės įsisavinimą ir panaudojimą periferijoje.
- Lėtindamas gliukozės rezorbciją žarnyne.

Metforminas, veikdamas glikogensintazę, stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse. Metforminas didina specialiųjų gliukozės (GLUT-1 ir GLUT-4) transportinį pajėgumą.

Žmonėms, nepriklausomai nuo poveikio glikemijai, metforminas pasižymi palankiu poveikiu lipidų metabolizmui. Tai buvo parodyta kontroliuojamuose, vartojant gydomąsias dozes, vidutinės trukmės ar ilgalaikiuose klinikiniuose tyrimuose: metforminas mažina bendrojo cholesterolio, MTL-C ir trigliceridų koncentracijas.

Prospektyvinis atsitiktinių imčių (UKPDS) tyrimas nustatė ilgalaikę intensyvios glikemijos kontrolės naudą 2 tipo cukrinio diabeto atveju. Nutukusių pacientų, kurių gydymas dieta nebuvo efektyvus, gydymo metforminu gautų rezultatų analizė parodė:

- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusių bet kokių komplikacijų rizikos sumažėjimą metformino grupėje (29,8 įvykių/1 000 pacientų per metus), lyginant su gydymu tik dieta (43,3 įvykių/1 000 pacientų per metus),  $p = 0,0023$ , ir lyginant su kombinuotu gydymu

- sulfonilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis (40,1 įvykio/1 000 pacientų per metus),  $p = 0,0034$ .
- Reikšmingą absoliučios su diabetu susijusio mirtingumo rizikos sumažėjimą: metforminas - 7,5 įvykio/1 000 pacientų per metus, tik dieta – 12,7 įvykio/1 000 pacientų per metus,  $p = 0,017$ .
  - Reikšmingą absoliučios bendrojo mirtingumo rizikos sumažėjimą: metformino grupėje 13,5 įvykio/1 000 pacientų per metus, lyginant su dietos – 20,6 įvykio/1 000 pacientų per metus ( $p = 0,011$ ), ir lyginant su kombinuoto gydymo sulfonilkarbamido preparatais ir insulino monoterapijos grupėmis – 18,9 įvykio/1000 pacientų per metus ( $p = 0,021$ ).
  - Reikšmingą absoliučios miokardo infarkto rizikos sumažėjimą: metformino – 11 įvykių/1 000 pacientų per metus, tik dietos – 18 įvykių/1 000 pacientų per metus ( $p = 0,01$ ).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Glubrava tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais 2 tipo cukrinio diabeto indikacijai duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Glubrava

Bioekvalentiškumo tyrimai su sveikais savanoriais parodė, kad Glubrava yra bioekvivalentiškas, kaip ir vartojant pioglitazoną ir metforminą atskiromis tabletėmis.

Maistas neturėjo poveikio pioglitazono AUC ir  $C_{max}$  kai Glubrava buvo vartojamas sveikų savanorių. Tačiau metformino atveju, valgant AUC ir  $C_{max}$  reikšmė buvo žemesnė (13% ir 28% atitinkamai).  $T_{max}$  uždelšimas dėl maisto buvo apytikriai 1.9 val. pioglitazono ir 0.8 val. metformino poveikiui

Toliau pateikti duomenys atspindi farmakokinetines atskirų Glubrava veikliųjų medžiagų savybes.

### Pioglitazonas

#### *Absorbcija*

Išgertas pioglitazonas greitai absorbuojamas, nepakitusio preparato didžiausia koncentracija kraujo plazmoje paprastai atsiranda praėjus 2 val. po vartojimo. Vartojant 2-60 mg dozes, koncentracija kraujo plazmoje didėja proporcingai dozės dydžiui. Pusiausvyros koncentracija nusistovi po 4-7 vartojimo parų. Vartojant kartotines dozes, nei preparatas, nei jo metabolitai organizme nesikaupia. Maistas absorbcijos neveikia. Absoliutus biologinis prieinamumas yra didesnis kaip 80%.

#### *Pasiskirstymas*

Nustatyta, kad žmogaus organizme preparato pasiskirstymo tūris yra 0,25 l/kg.

Daug pioglitazono ir aktyvių jo metabolitų (>99%) prisijungia prie kraujo plazmos baltymų.

#### *Biotransformacija*

Daug pioglitazono metabolizuojama kepenyse hidroksilinant alifatinės metileno grupes. Metabolizmas vyksta daugiausia veikiant citochromui P450 2C8 ir mažiau – kitiems izofermentams. Trys iš šešių nustatytų metabolitų yra aktyvūs (M-II, M-III, M-IV). Atsižvelgiant į aktyvumą, koncentraciją ir jungimąsi su baltymais, pioglitazono ir M-III metabolito indėlis į veiksmingumą yra vienodas. Atsižvelgiant į tuos pačius kriterijus, M-IV metabolito veiksmingumas yra maždaug 3 kartus mažesnis už pioglitazono, o santykinis M-II veiksmingumas yra labai mažas.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad pioglitazonas neslopina jokių citochromo P450 fermentų potipių. Pagrindinių indukuojamųjų žmogaus P450 izofermentų 1A, 2C8/9 ir 3A4 neindukuoja.

Sąveikos tyrimai parodė, kad pioglitazonas reikšmingai neveikia digoksino, varfarino, fenprokumono ir metformino farmakokinetikos ir farmakodinamikos. Pastebėta, kad kartu su gemfibroziliu (citochromo P450 2C8 inhibitorius) arba rifampicinu (citochromo P450 2C8 induktorius) vartojamo pioglitazono koncentracija kraujo plazmoje atitinkamai didėja arba mažėja (žr. 4.5 skyrių).

#### *Eliminacija*

Iš žmogaus, išgėrusio žymėto pioglitazono preparato, organizmas daugiausia radioaktyviojo žymens išsiskyrė su išmatomis (55%) ir mažiau (45%) su šlapimu. Tiriant gyvūnus, nustatyta, kad nepakitusio pioglitazono su šlapimu ir išmatomis išsiskiria mažai. Žmogaus kraujo plazmoje nepakitusio pioglitazono pusinės eliminacijos laikas yra 5-6 val., bendras aktyviųjų metabolitų – 16-23 val.

#### *Tiesinis / netiesinis pobūdis*

Vienos dozės tyrimai, neperžengiant terapinės dozės diapazono ribų, rodo farmakokinetikos tiesiškumą.

#### *Senyvi žmonės*

65 metų ir vyresnių žmonių organizme farmakokinetika tuo metu, kai koncentracija tampa pusiausvyrinė, yra tokia pat kaip jaunesnių žmonių.

#### *Pacientai, turintys inkstų nepakankamumą*

Pacientams turintiems inkstų nepakankamumą, pioglitazono ir jo metabolitų koncentracija plazmoje daug lėtesnė, nei asmenų, kurių inkstų funkcija normali, tačiau per burną vartojamos pradinės medžiagos klirensas yra panašus. Tad laisvo (nesurišto) pioglitazono koncentracija nekinta.

#### *Pacientai, turintys kepenų nepakankamumą*

Bendra pioglitazono koncentracija plazmoje yra nepakitusi, tačiau greičiau pasiskirstanti Būdingas klirensas dėl to sumažėjęs, ir susijungęs su didesne neprišijungusio pioglitazono frakcija.

### Metforminas

#### *Absorbcija*

Po išgertos metformino dozės  $t_{max}$  pasiekama per 2,5 val. Sveikiems savanoriams absoliutus 500 mg metformino tabletes biologinis prieinamumas yra apie 50-60%. Išgertos dozės 20-30% nerezorbuojama ir išskiriama su išmatomis.

Išgerto metformino rezorbcija yra dalinė, šiam procesui būdinga įsotinimo kinetika. Manoma, kad metformino rezorbcijos farmakokinetika yra ne linijinė. Įprastiniu būdu dozuojant metforminą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 24-48 valandas ir apskritai yra mažesnė nei 1  $\mu\text{g/ml}$ . Kontroliuojamais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad net skiriant maksimalias dozes, didžiausia metformino koncentracija plazmoje ( $C_{max}$ ) neviršija 4  $\mu\text{g/ml}$ .

Maistas sumažina ir nežymiai pailgina metformino rezorbciją. Stebėta, kad išgėrus 850 mg dozę, didžiausia koncentracija plazmoje yra 40% mažesnė, 25% sumažėja AUC o didžiausia koncentracija plazmoje susidaro 35 min. vėliau. Klinikinė šių reiškinų svarba nežinoma.

#### *Pasiskirstymas*

Sujungimas su baltymais yra nereikšmingas. Metforminas persiskirsto į eritrocitus. Didžiausia koncentracija kraujyje yra mažesnė nei plazmoje, ir jos pasiekiamos beveik tuo pačiu metu. Eritrocitai greičiausiai rodo antrinį pasiskirstymo tūrį. Vidutinis  $V_d$  svyruoja nuo 63 iki 276 l.

#### *Biotransformacija*

Metforminas su šlapimu išsiskiria nepakitęs. Jokių metabolitų žmogaus organizme nenustatyta.

#### *Eliminacija*

Metformino inkstų klirensas yra  $> 400 \text{ ml/min.}$ , kas rodo, kad metforminas šalinamas glomerulų filtracijos ir inkstų kanalėlių sekrecijos būdais. Po išgertos dozės galinis pusinės eliminacijos periodas



yra apie 6,5 val. Kai inkstų funkcija sutrikusi, inkstų klirensas sumažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pusinės eliminacijos periodas pailgėja, ir tai sąlygoja metformino koncentracijos plazmoje padidėjimą.

#### *Tiesinis/netiesinis pobūdis*

Išgėrus metformino, jo absorbcija yra įsotinama ir nepilna. Manoma, kad metformino absorbcavimo farmakokinetika yra netiesinė.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Nebuvo atlikta jokių Glubrava sudėtinių produktų vartojimo tyrimų su gyvūnais. Toliau pateikiami tyrimų duomenys, atlikti su pioglitazonu ir metforminu atskirai.

#### Pioglitazonas

Toksinio poveikio tyrimų metu pelėms, žiurkėms, šunims ir beždžionėms, duodant kartotines dozes, nuolat padidėjo kraujo plazmos tūris ir dėl to kraujas prasiskiedė, pasireiškė anemija ir laikina ekscentrinė širdies hipertrofija. Be to, stebėtas didesnis riebalų atsidėjimas ir infiltracija. Tokių pokyčių atsirado įvairioms gyvūnų rūšims, kai vaisto koncentracija plazmoje buvo  $\leq 4$  kartus didesnė negu ekspozicija gydomo žmogaus organizme. Tyrimų metu pioglitazonas sulėtino gyvūnų vaisaus augimą. Manoma, jog to priežastis yra ta, kad pioglitazonas mažina vaisingumo laikotarpiu patelėms atsirandančią hiperinsulinemiją ir padidėjusį atsparumą insulinui, todėl augimui būtinų metabolinių medžiagų į vaisių patenka mažiau.

Plačių tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio pioglitazonas nesukėlė. Ne ilgiau kaip 2 metus pioglitazoną vartojusiems žiurkių patinams ir patelėms padaugėjo šlapimo pūslės epitelio hiperplazijos atvejų, patinams – dar ir navikų atvejų.

Šlapimo akmenų susidarymas ir buvimas, taip pat tolesnis dirginimas ir hiperplazija buvo postuluojami kaip mechanistinis pagrindas žiurkių patinų navikams atsirasti. 24 mėnesių mechanistinis tyrimas parodė, kad, duodant žiurkių patinams pioglitazono, padidėjo šlapimo pūslės hiperplazinių pokyčių dažnis. Maisto daivinio parūgštinimas reikšmingai sumažino, bet nepanaikino navikų atsiradimo galimybes. Mikrokristalų buvimas pasunkino hiperplazinį atsaką, bet tai nebuvo laikoma svarbiausia hiperplazinių pokyčių priežastimi. Negalima atmesti duomenų apie žiurkių patinams navikus sukeltą poveikį svarbos žmonėms.

Pelių patinams ir patelėms tumorogeninio poveikio preparatas nesukėlė. Šunims ar beždžionėms, pioglitazoną vartojusiems ne ilgiau kaip 12 mėnesių, šlapimo pūslės hiperplazijos atvejų nebuvo.

Tiriant gyvūnų šeiminės adenomatozinės polipozės (FAP) modeliu, nustatyta, kad gydant kitais tiazolidindionais padidėja naviko išplitimas storojoje žarnoje. Šių rezultatų reikšmė nežinoma.

#### Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas (K30)  
Natrio kroskarmeliozė  
Magnio stearatas

Apvalkalas

Hipromeliozė  
Makrogolis 8000  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės.  
Pakuotės po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ir 180 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

**7. REGISTRUOTOJAS**

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

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. gruodžio 11 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. lapkričio 10 d

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

## II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Neberegistruotas vaistinis preparatas

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Airija

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
28108 Alcobendas (Madrid)  
Ispanija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

*Nebereģistruotas vaistinis preparāts*

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINĪMAS IR PAKUOTĒS LAPELĪS**

**Neberegištuotas vaistinis preparatas**

**A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Glubrava 15 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

pioglitazonas/metformino hidrochloridas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

14 tablečių

28 tabletės

30 tablečių

50 tablečių

56 tabletės

60 tablečių

90 tablečių

98 tabletės

180 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Glubrava 15 mg/850 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC  
SN  
NN

*Neberegistruotas vaistinis preparatas*

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ ALIUMINIO PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Glubrava 15 mg/850 mg tabletės

pioglitazonas/metformino hidrochloridas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Takeda (logotipas)

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**PAKUOTĖMS SU KALENDORIUMI**

P. 1	P. 2
A. 1	A. 2
T. 1	T. 2
K. 1	K. 2
Pn. 1	Pn. 2
Š. 1	Š. 2
S. 1	S. 2

**B. PAKUOTĒS LAPELIS**

*Nebereģistrētas vaistinis preparātas*

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Glubrava 15 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės pioglitazonas/metformino hidrochloridas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti, (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Glubrava ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Glubrava
3. Kaip vartoti Glubrava
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Glubrava
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Glubrava ir kam jis vartojamas

Glubrava sudėtyje yra pioglitazono ir metformino, vaistų nuo diabeto, kurie vartojami cukraus kiekiui kraujyje kontroliuoti.

Jis vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems 2 tipo (nuo insulino nepriklausomu) cukriniu diabetu gydyti, kai gydymas vien metforminu nėra pakankamai veiksmingas). Šios rūšies 2 tipo diabetu paprastai susergera suaugusieji, ypač turintieji viršsvorį bei kai organizmas negamina pakankamai insulino (hormono, kuris reguliuoja cukraus kiekį kraujyje), arba negali veiksmingai panaudoti pagaminto insulino.

Glubrava padeda reguliuoti cukraus kiekį kraujyje, kai sergate 2 tipo diabetu, padėdamos jūsų kūnui geriau įsisavinti insuliną, kurį jis gamina. Jeigu praėjus 3–6 mėnesiams nuo Glubrava vartojimo pradžios, Jūsų cukraus kontrolė nepagerėja, gydymas šiuo vaistiniu preparatu turi būti nutrauktas.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Glubrava

##### Glubrava vartoti negalima

- jeigu yra alergija pioglitazonui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate arba kada nors anksčiau sirgote širdies nepakankamumu.
- jeigu neseniai persirgote širdies infarktu, turite sunkių kraujo apytakos problemų, įskaitant šoką, kvėpavimo sutrikimus.
- jeigu sergate kepenų liga.
- jeigu geriate daug alkoholio (kasdien arba tik retkarčiais).
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. skyrių „Pieno rūgšties acidozės rizika“) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos.

- jeigu sergate arba kada nors sirgote šlapimo pūslės vėžiu.
- jeigu Jūsų šlapime yra kraujo, ir gydytojas dar neištyrė.
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija.
- jeigu sergate sunkia infekcine liga ar netekote daug skysčių.
- jeigu ketinate darytis rentgeno nuotrauką su leidžiamomis medžiagomis, pasitarkite su gydytoju, nes turite nustoti vartoti Glubrava tam tikrą laikotarpį prieš tyrimą ir po jo.
- jeigu maitinate krūtimi.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Glubravą (taip pat žr. 4 skyrių):

- jeigu Jūs sergate širdies liga. Kai kuriems pacientams, ilgai sirgusiems 2 tipo cukriniu diabetu ir širdies liga arba anksčiau patyrusiems smegenų insultą, gydymo pioglitazonu ir kartu insulinu metu pasireiškė širdies nepakankamumas. Jeigu atsirastų širdies nepakankamumo požymių, pvz., neįprastas dusulys, greitas kūno svorio didėjimas ar vietinis patinimas (edema), kuo greičiau informuokite gydytoją.
- jeigu Jums kaupiasi vanduo (susilaiko skystis) arba Jums yra problemų dėl širdies nepakankamumo, ypač jei esate vyresnis nei 75 metų amžiaus. Jei Jūs vartojate vaistus nuo uždegimo, kurie taip pat gali sukelti skysčių susilaikymą ir patinimą, turite taip pat pasakyti gydytojui.
- jeigu Jums yra tam tikra diabeto sukelta akies liga, vadinama tinklainės dėmės edema (užpakalinės akies obuolio dalies patinimas), pasitarkite su gydytoju, jeigu pastebite regos pakitimų.
- jeigu Jūsų kiaušidėse yra cistų (policistinės kiaušidės sindromas). Vartojant Glubrava iš kiaušidžių gali vėl pradėti išeiti kiaušinėliai, todėl gali būti didesnė galimybė pastoti. Jeigu tai tinka Jums, naudokite apsaugojimą nuo pastojimo, kad išvengtumėte neplanuoto nėštumo galimybes.
- jeigu Jūs sergate kepenų liga. Prieš pradėdami vartoti Glubrava Jums turės paimti kraujo mėginį kepenų funkcijai patikrinti. Šis patikrinimas turi būti su protarpiais kartojamas. Jeigu atsirastų simptomų, rodančių kepenų funkcijos sutrikimą (tokių kaip pykinimas be paaiškinamos priežasties, vėmimas, skrandžio skausmai, nuovargis, apetito netekimas, ir / arba šlapimo patamsėjimas), kuo greičiau informuokite gydytoją, nes Jūsų kepenų funkcija turi būti patikrinta.

Jums taip pat gali sumažėti kraujo kūnelių kiekis (anemija).

Jūsų gydytojas gali atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų kraujo kūnelių kiekį ir kepenų funkciją.

### **Pieno rūgšties acidozės rizika**

Glubrava gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcijoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).

Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

**Trumpam nustokite vartoti Glubrava, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija** (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

**Nustokite vartoti Glubrava ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų**, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas
- pilvo skausmas
- raumenų mėšlungis

- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu
- pasunkėjęs kvėpavimas
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas

Pieno rūgšties acidozės yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Glubrava metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Glubrava procedūros metu ir kuri laiką po procedūros. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Glubrava.

### **Hipoglikemija**

Jeigu Glubrava vartosite kartu su kitais vaistais diabetui gydyti, labiau tikėtina, kad cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali sumažėti žemiau normalaus lygio (hipoglikemija). Jeigu jaučiate hipoglikemijos simptomus, pvz., silpnumą, svaigulį, padidėjusį prakaitavimą, greitą širdies plakimą, regos sutrikimus arba gebėjimo susikaupti sunkumus, turite pavartoti cukraus, kad vėl padidėtų gliukozės kiekis kraujyje. Jeigu nesate tikri, kaip atpažinti tokią būklę, daugiau informacijos klauskite gydytojo arba vaistininko. Jums rekomenduojama su savimi nešiotis šiek tiek cukraus gabaliukų, saldainių, sausainių arba saldžių vaisių sulčių.

Turi būti reguliariai tikrinamas cukraus kiekis Jūsų kraujyje ar šlapime.

### **Kaulų lūžiai**

Didesnis kaulų lūžių dažnis pastebėtas pioglitazono vartojusiems pacientams, ypač moterims. Gydytojas, gydymas Jus nuo diabeto, tai turės omenyje.

### **Vaikams ir paaugliams**

Nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Glubrava**

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Glubrava. Gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Glubrava.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba gydytojui gali reikėti koreguoti Glubrava dozę. Tai yra todėl, kad kai kurie vaistai gali sustiprinti arba susilpninti Glubrava poveikį cukraus kiekiui Jūsų kraujyje.

Toliau išvardyti vaistai gali didinti cukraus kiekį kraujyje mažinantį Glubrava poveikį. Tai gali sukelti hipoglikemijos (mažo cukraus kiekio kraujyje) riziką:

- gemfibrozilis (padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti)
- angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (padidėjusiam kraujo spaudimui gydyti)
- cimetidinas (skrandžio rūgštingumui mažinti)

Toliau išvardyti vaistai gali mažinti cukraus kiekį kraujyje mažinantį Glubrava poveikį. Tai gali sukelti hiperglikemijos (didelio cukraus kiekio kraujyje) riziką:

- rifampicinas (tuberkuliozei ir kitoms infekcijoms gydyti)
- gliukokortikoidai (alergijoms ir uždegimui gydyti)
- beta-2 agonistai (astmai gydyti)
- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai, aukštam kraujo spaudimui mažinti)

Kitas:

Vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celecoksibas)

### **Glubrava vartojimas su alkoholiu**

Vartodami Glubrava, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Pieno rūgšties acidozės rizika“).

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jei esate nėščia, šio preparato turite nevartoti. Jeigu pageidaujate tapti nėščia, Jūsų gydytojas patars nutraukti šio vaisto vartojimą.
- Nevartokite šio vaisto, jeigu maitinate krūtimi arba planuojate žindyti (žr. skyrių „Glubrava vartoti negalima“).

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Šis vaistas nedaro poveikio vairavimui ar mechanizmų valdymui, bet būkite atsargūs, jei turite regėjimo sutrikimų.

### **Glubrava yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Glubrava**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena tabletė du kartus per parą. Jeigu būtina, gydytojas jums gali nustatyti kitą dozę. Jeigu Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydytojas gali skirti mažesnę dozę, kurią gali reikėti vartoti geriant atskiras pioglitazono ir metformino tabletes.

Tabletę nurykite užgerdami stikline vandens. Galite gerti tabletes arba valgio metu, arba tuo po jo, kad nesudirgintumėte skrandžio.

Jeigu jūs laikotės specialios diabeto dietos, reiktų jos ir toliau laikytis, kol vartojate Glubrava.

Jūsų svoris turi būti tikrinamas reguliariais intervalais, tuo atveju jeigu jūsų svoris didėja, kreipkitės į gydytoją.

Gydymo Glubrava metu gydytojas lieps reguliariais intervalais atlikinėti kraujo tyrimus. Atsižvelgęs į jų rezultatus, jis nustatys, ar normali Jūsų kepenų veikla. Mažiausiai vieną kartą metuose (senyviems žmonėms ar žmonėms kurių inkstų funkcija nepakankama, dažniau nei kartą metuose) Jūsų gydytojas patikrins ar normali Jūsų inkstų veikla.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Glubrava dozę?**

Jeigu netyčia išgėrėte per daug tablečių, kas nors kitas ar vaikas išgėrė jūsų vaistų, nedelsdami praneškite gydytojui. Cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali nukristi žemiau normos ribos ir jis gali būti padidintas vartojant cukraus. Jums rekomenduojama su savimi nešiotis šiek tiek cukraus gabaliukų, saldainių, sausainių arba saldžių vaisių sulčių.

### **Pamiršus pavartoti Glubrava**

Vartokite Glubrava kasdien, kaip nurodyta. Jeigu praleidote dozę, nevartokite praleistos dozės, o paprasčiausiai gerkite kitą dozę kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.



## Nustojus vartoti Glubrava

Tam kad tinkamai veiktų Glubrava reikia vartoti kasdien. Jeigu nustosite vartoti Glubrava, Jūsų cukraus kiekis kraujyje gali padidėti. Prieš nutraukiant šį gydymą pasikalbėkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Konkrečiai pacientams buvo nustatytas toliau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

Glubrava gali sukelti labai retą (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 vartotojų), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Glubrava ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.

Pacientams, vartojusiems Glubrava, šlapimo pūslės vėžys pasireiškė nedažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių). Požymiai ir simptomai yra šie: kraujas Jūsų šlapime, skausmas šlapinantis arba staigus noras šlapintis. Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Pacientams, vartojusiems Glubrava vaistą su insulinu, dažniais atvejais buvo pastebėtas vietinis tinimas (edema) (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių). Jei jums atsiranda šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau pasitarkite su gydytoju.

Moterys, vartojančios Glubrava, dažnai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) patyrė kaulų lūžių, be to, gauta pranešimų ir apie kaulų lūžius Glubrava vartojantiems vyrams (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Jei pasireiškė šis šalutinis poveikis, kaip galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją.

Pacientams, vartojusiems Glubrava, taip pat pasireiškė miglotas matymas dėl vidinio akies obuolio dangalo patinimo (ar skysčio sankaupos) (geltonosios dėmės edemos) (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Jeigu patiriate tokį simptomą pirmą kartą, kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją. Be to nedelsiant praneškite savo gydytojui, jei Jums jau yra vaizdo ryškumo sutrikimų ir šie simptomai sustiprėjo.

Buvo gauta pranešimų apie nenustatytu dažniu (kurio negalima įvertinti pagal turimus duomenis) pasireiškiančias alergines reakcijas pacientams, vartojusiems Glubrava. Jei Jums prasidėjo sunki alerginė reakcija – dilgėlinė bei veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, galintis apsunkinti kvėpavimą arba rijimą, nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami pasitarkite su savo gydytoju.

Kai kuriems Glubrava vartojusiems pacientams pasireiškė šie šalutinio poveikio atvejai

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- skrandžio skausmai
- šleikštulys (pykinimas)
- vėmimas
- viduriavimas
- apetito netekimas

Dažni

- svorio augimas
- galvos skausmas
- kvėpavimo takų infekcinė liga

- nenormalus regėjimas
- sąnarių skausmas
- impotencija
- šlapimas su krauju
- kraujo tyrimo rodmenų sumažėjimas (anemija)
- sustingimas
- sutrikęs skonis

#### Nedažni

- sinusų uždegimas (sinusitas)
- vidurių pūtimas
- sunkumas užmigti (nemiga)

#### Labai reti

- vitamino B<sub>12</sub> kiekio sumažėjimas kraujyje
- odos paraudimas
- odos niežėjimas
- iškilęs ir niežintis bėrimas (dilgėlinė)

#### Dažnis nežinomas

- kepenų uždegimas (hepatitas)
- kepenys nefunkcionuoja taip gerai, kaip turėtų (kepenų fermentų aktyvumo pokyčiai)

#### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Glubrava

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ bei ant lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Glubrava sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra pioglitazonas ir metformino hidrochloridas. Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg pioglitazono (hidrochlorido pavidalu) ir 850 mg metformino hidrochlorido.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, povidonas, (K30), natrio kroskarmeliozė, magnio stearatas, hipromeliozė, makrogolis 8000, talkas ir titano dioksidas (E171).

### Glubrava išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra balkšvos spalvos, pailgos, pažymėtos „15/850“ ant vienos pusės ir „4833M“ ant kitos pusės. Jos tiekiamos aliuminio / lizdinėse aliuminio plokštelėse po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ar 180 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Registruotojas:**

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

**Gamintojas:**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**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

**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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>