

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glubrava 15 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 15 mg ta' pioglitazone (bħala idrokloridu) u 850 mg metformin idrokloridu.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pilloli huma bojod għal abjad maħmuġ, oblung, miksija b'rita mmarkati b' '15/850' fuq naħa u '4833M' fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Glubrava hu indikat bħala kura sekondarja ta' pazjenti adulti b' dijabete mellitus tat-tip 2 speċjalment pazjenti b' piż tqil iżżejjed, li ma laħqux kontroll glicemiku suffiċjenti fl-ogħla doża ttollerata ta' metformin mill-ħalq waħdu.

Wara bidu tat-terapija b' pioglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati mill-ġdid wara 3 sa 6 xhur sabiex tiġi evalwata s-suffiċjenza tar-rispons għat-trattament (eż. tnaqqis fl-HbA_{1c}). F'pazjenti li juru nuqqas ta' rispons suffiċjenti, pioglitazone għandu jitwaqqaf. Fid-dawl ta' riskji potenzjali marbuta ma' terapija fit-tul, it-tobba għandhom jikkonfermaw f'evalwazzjonijiet ta' rutina sussegwenti li l-benefiċċju ta' pioglitazone hu mmantenut (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali (GFR ≥ 90 mL/min)

Id-doża rakkomandata ta' Glubrava hija ta' pioglitazone 30 mg/kuljum flimkien ma' metformin idrokloridu 1,700 mg/kuljum (din id-doża tintlaħaq minn pillola waħda ta' Glubrava 15 mg/850 mg, darbtejn kuljum).

Titrazzjoni tad-doża b' pioglitazone (miżjud mad-doża ottimali ta' metformin) għandha tiġi kkunsidrata qabel mal-pazjent jinqaleb fuq Glubrava.

Fejn klinikament xieraq, jista' jiġi kkunsidrat tibdil dirett minn monoterapija b' metformin għal Glubrava.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Minħabba li metformin jiġi eliminat mill-kliwi, u pazjenti anzjani għandhom tendenza ta' funzjoni renali mnaqqsa, pazjenti anzjani li qed jieħdu Glubrava għandu jkollhom il-funzjoni renali tagħhom sorveljat b' mod regolari (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

It-tobba għandhom jibdew it-trattament bl-inqas doża possibbli u d-doża tizzied gradwalment, speċjalment meta pioglitazone jinghata flimkien ma' l-insulina (ara sezzjoni 4.4 Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka).

Indeboliment renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 dozi kuljum. F'pazjenti b'GFR <60 mL/min fatturi li jistgħu jzidu r-riskju ta' aċidożi lattika (ara 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Glubrava, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

GFR mL/min	Metformin	Pioglitazone
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3,000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	L-ebda aġġustament fid-doża Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 45 mg
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2,000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1,000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqsnofs id-doża massima.	
<30	Metformin huwa kontraindikant	

Indeboliment epatiku

Glubrava m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Glubrava fit-tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Il-pilloli għandhom jinbelghu ma' tazza ilma. Is-sintomi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin jistgħu jitnaqqsu meta Glubrava jittiehed ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Glubrava huwa kontraindikant f'pazjenti b':

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Insuffiċjenza kardijaka jew storja ta' insuffiċjenza kardijaka (NYHA stadju I sa IV)
- Kancer tal-bużżeġa attwali jew storja ta' kancer tal-bużżeġa
- Ematurja makroskopika mhux mistharrga
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża ipoksja fit-tessut bħal insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja, infart mijokardiku riċenti, xokk
- Indeboliment epatiku
- Intossikazzjoni akuta ta' alkoħol, alkoħoliżmu
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika)
- Pre-koma dijabetika
- Insuffiċjenza renali severa (GFR <30 mL/min)

- Kondizzjonijiet akuti b'potenzjal li jbiddu l-funzjoni renali b'hal:
 - Deidratazzjoni
 - Infezzjoni severa
 - Xokk
- Ghotja intravaskulari ta' aġenti ta' kuntrast ijodinati (ara sezzjoni 4.4)
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

M'hemmx esperjenza klinika ta' pioglitazone f'taħlita trippla ma' prodotti mediċinali oħra anti-dijabetiċi orali.

Aċidozi lattika

Aċidozi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidozi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-tehid ta' fluwidu), Glubrava għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixklu l-funzjoni renali b'mod akut (b'hal sustanzi kontra l-pessjoni għolja, diuretiki u mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fattori oħra ta' riskju għal aċidozi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketozi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidozi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidozi lattika. Aċidozi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jiehu Glubrava u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demm (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/L) u żieda fl-*anion gap* u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Funzjoni renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbda t-trattament u b'mod regolari wara dan, ara sezzjoni 4.2. Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR <30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jbiddu l-funzjoni renali, ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni renali mnaqqsa f'pazjenti anzjani hija frekwenti u bla sintomi. Għandha tittiehed kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni renali tista' tkun imnaqqsa, per eżempju meta tinbda terapija anti-ipertensiva jew terapija diuretika u meta tinbda kura b'NSAID.

Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka

Pioglitazone jista' jikkawża żamma ta' fluwidu, li tista' tiggrava jew twassal għall-insuffiċjenza tal-qalb. Meta jiġu kkurati pazjenti li għandhom ta' l-inqas fattur ta' riskju wiehed għall-iżvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (e.ż. infart mijokardijaku minn qabel jew marda sintomatika ta' l-arterji koronarji jew fl-anzjani), it-tobba għandhom jibdeu bl-inqas doża disponibbli ta' pioglitazone u jżidu d-doża bil-mod. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, żieda fil-piż jew edima; speċjalment dawk b'riserva kardijaka mnaqqsa. Kien hemm każijiet wara tqeġhid fis-suq ta' insuffiċjenza kardijaka rrappurtati meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza kardijaka. Minhabba li insulina u pioglitazone huma t-tnejn assoċjati ma' żamma ta' fluwidu, l-għoti ta' insulina u Glubrava flimkien tista' żżid ir-riskju ta'

edima. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq każijiet ta' edema periferali u insuffiċjenza kardijaka kienu rrapportati wkoll f'pazjenti b'użu konkomitanti ta' pioglitazone u mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi, li jinkludu inibituri selettivi COX-2. Glubrava għandu jitwaqqaf jekk iseħħ xi deterjorament fl-istat kardijaku.

Twettaq studju dwar l-effett kardjovaskulari ta' pioglitazone f'pazjenti taħt 75 sena b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'marda makrovaskulari maġġuri eżistenti minn qabel. Pioglitazone jew plaċebo kienu miżjuda mat-terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti sa 3.5 snin. Dan l-istudju wera żieda fir-rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb; iżda dan ma wassalx għall-żieda fil-mortalità f'dan l-istudju.

Anzjani

L-użu flimkien ma' l-insulina għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni fl-anzjani minhabba r-riskju għal ta' insuffiċjenza serja tal-qalb.

Fid-dawl tar-riskji relatati ma' l-eta' (speċjalment kancer fil-bużżeġa, ksur u insuffiċjenza tal-qalb), il-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa kemm qabel kif ukoll waqt il-kura fl-anzjani .

Kancer fil-bużżeġa ta' l-awrina

Każijiet ta' kancer fil-bużżeġa tal-awrina kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'meta-analiżi ta' provi kliniċi kkontrollati b'pioglitazone (19-il każ minn 12,506 pazjent, 0.15%) milli fil-gruppi ta' kontroll (7 każijiet minn 10,212 pazjent, 0.07%) HR = 2.64 (95% CI 1.11-6.31, p = 0.029). Wara l-esklużjoni ta' pazjenti fejn l-espożizzjoni għall-mediċina tal-istudju kien ta' inqas minn sena fiż-żmien id-dijanjozi tal-kancer tal-bużżeġa tal-awrina, kien hemm 7 każijiet (0.06%) fuq pioglitazone u 2 każijiet (0.02%) fil-gruppi ikkontrollati. Studji epidemoloġiċi issuggerixxew ukoll riskju ta' żieda żgħira fil-kancer tal-bużżeġa tal-awrina f'pazjenti dijabetiċi kkurati b'pioglitazone, għalkemm mhux l-istudji kollha identifikaw żieda statistikament sinifikanti fir-riskju.

Fatturi ta' riskju għal kancer tal-bużżeġa għandha tiġi evalwata qabel ma tinbeda kura b'pioglitazone (ir-riskji jinkludu l-età, l-istorja tat-tipjip, l-espożizzjoni għal xi aġenti okkupazzjonali jew kimoterapija eż. cyclophosphamide jew qabel it-trattament tar-radjazzjoni fir-reġjun pelviku). Kull ematurja makroskopiċi għandhom jiġu investigati qabel ma tinbeda terapija b'pioglitazone.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex iffitxu l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk ematurja makroskopika jew sintomi oħra bħal tagħmel l-awrina jew urġenza tal-awrina jiżviluppaw waqt it-trattament.

Sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied

Kien hemm rapporti rari ta' enzimi elevati tal-fwied u disfunzjoni epatoċellolari waqt l-esperjenza ta' wara li pioglitazone tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Minkejja li f'każijiet rari hafna kien irrappurtat riżultat fatali, relazzjoni kawżali ma gietx stabbilita. Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti kkurati b'Glubrava jkollhom l-enzimi tal-fwied immonitorjati perjodikament. L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċekkjati qabel ma tinbeda terapija b'Glubrava f'kull pazjent. Terapija b'Glubrava m'għandiex tinbeda f'pazjenti b'livelli ta' l-enzimi tal-fwied fil-linja bażika miżjuda (ALT > 2.5 x l-ogħla limitu tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied.

Wara l-bidu ta' terapija b'Glubrava, huwa rakkomandat li l-enzimi tal-fwied ikunu mmonitorjati perjodikament ibbażat fuq ġudizzju kliniku. Jekk il-livelli ta' ALT jiżdiedu sa 3 x l-ogħla limitu tan-normal waqt it-terapija b'Glubrava, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jergħu jiġu ċekkjati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli ta' ALT jibqgħu > 3 x l-ogħla limitu tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuggerixxu disfunzjoni epatika, li jistgħu jinkludu tqaligh bla raguni, rimettar, uġiġħ addominali, għejja, anoressija u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċekkjati. Id-deċiżjoni dwar jekk il-pazjent għandux jtkompla bit-terapija

b'Glubrava għandha tiġi ggwidata minn ġudizzju kliniku sakemm isiru l-valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tkun osservata suffeġra, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf

Żieda fil-piż

Fi provi kliniċi b'pioglitazone kien hemm evidenza ta' żieda fil-piż relatata mad-doża, li tista' tkun minhabba akkumulazzjoni ta' xaħam u f'xi każijiet assoċjata ma' żamma ta' fluwidu. F'xi każijiet żieda fil-piż tista' tkun sintomu ta' insuffiċjenza kardijaka; għalhekk il-piż għandu jiġi sorveljat mill-viċin.

Ematoloġija

Kien hemm tnaqqis żgħir fil-medja ta' emoglobina (tnaqqis relattiv ta' 4%) u ematokrit (tnaqqis relattiv ta' 4.1%) waqt terapija b'pioglitazone, konsistenti ma' emodiluzzjoni. Tibdiliet simili deħru fi provi kkontrollati komparattivi b'pioglitazone f'pazjenti kkurati b'metformin (tnaqqis relattiv fl-emoglobina ta' 3-4 % u fl-ematokrita ta' 3.6-4.1%).

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu pioglitazone f'terapija orali doppja ma' sulphonylurea jista' jkunu f'riskju ta' ipoglicemija relatat mad-doża, u jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-sulphonylurea.

Disturbi fl-għajnejn

Rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' żvilupp jew irkadar ta' edima makulari dijabetika bi tnaqqis fl-akutezza viżiva kienu rrapportati b'thiazolidinediones, inkluż pioglitazone. Heffna minn dawn il-pazjenti rrapportaw edima periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn pioglitazone u l-edima makulari iżda t-tobba għandhom joqghodu attenti għall-possibilità ta' edima makulari jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi fl-akutezza viżiva; għandha tiġi kkunsidrata referenza oftalmoloġika xierqa.

Kirurgija

Peress li Competact fih metgormin hydrochloride, dan għandu jitwaqqaf fi żmien il-kirurgija taħt anestezija ġenerali, spinali jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli.

L-għoti ta' aġent ta' kuntrast jodinat

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Glubrava għandu jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-teħid tal-immagni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5.

Sindromu tal-ovarji policistiċi

Minhabba li ssaħħaħ l-azzjoni ta' l-insulina, il-kura b'pioglitazone f'pazjenti bis-sindromu tal-ovarji policistiċi tista' twassal għal bidu mill-ġdid tal-ovulazzjoni. Dawn il-pazjenti jistgħu jkunu f'riskju ta' tqala. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tar-riskju ta' tqala u jekk il-pazjenta tixtieq toħroġ tqala jew jekk ikun hemm tqala, il-kura għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.6).

Ohrajn

Kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' fratturi fl-għadam fin-nisa f'analizi globali ta' reazzjonijiet avversi ta' fratturi fl-għadam miksuba minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati u għomja doppji (ara sezzjoni 4.8).

L-inċidenza ta' fratturi kkalkulata kienet ta' 1.9 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati b'pioglitazone u 1.1 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati bi prodott ta' paragon. Iż-zieda osservata fir-riskju ta' fratturi għan-nisa f'dan id-dejtaset fuq pioglitazone għalhekk huwa ta' 0.8 fratturi kull 100 sena ta' pazjent ta' użu.

Xi studji epidemjoloġiċi ssuġġerew riskju akbar ta' ksur b'mod simili kemm fl-irġiel u n-nisa. Ir-riskju ta' fratturi għandu jiġi kkunsidrat fil-kura fit-tul ta' pazjenti kkurati b'pioglitazone (ara sezzjoni 4.8).

Pioglitazone għandu jintuża b'attenzjoni waqt l-għoti fl-istess hin ta' inibituri (e.ż. gemfibrozil) jew indutturi (e.ż. rifampicin) taċ-ċitokromju P450 2C8. Il-kontroll glicemiku għandu jiġi sorveljat mill-viċin. Għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament fid-doża ta' pioglitazone fil-firxa ta' pożoloġija rakkomandata jew bidliet fil-kura dijabetika (ara sezzjoni 4.5).

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni għal Glubrava. Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-informazzjoni disponibbli dwar is-sustanzi attivi individwali (pioglitazone u metformin).

Pioglitazone

Huwa rrapportat li l-għoti ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għall-zieda ta' 3 darbiet fl-AUC ta' pioglitazone. Minhabba li hemm potenzjal ta' zieda fl-effetti avversi relatati mad-doża, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' pioglitazone meta gemfibrozil jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4). Huwa rrapportat li l-għoti ta' pioglitazone flimkien ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għal tnaqqis ta' 54% fl-AUC ta' pioglitazone. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' pioglitazone tiżdied meta rifampicin jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

Glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' rotta sistemika u lokali), agonisti-beta-2, u dijuretiki għandhom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jiġi nformat u għandha ssir sorveljanza aktar ta' spiss tal-glukożju fid-dem, speċjalment fil-bidu tal-kura. Jekk hemm bżonn, id-doża tal-prodott mediċinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-ieħor u meta jitwaqqaf.

Inibituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' glukożju fid-dem. Jekk hemm bżonn, id-doża tal-prodott mediċinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-ieħor u meta jitwaqqaf.

Studji dwar l-interazzjoni mal-prodott urew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett rilevanti la fuq il-farmakokinetika u l-anqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. Studji fil-bniedem jissuġġerixxu li m'hemm l-ebda induzzjoni taċ-ċitokromju prinċipali inducibbli P450, 1A, 2C8/9 u 3A4. Studji *in vitro* wrew li m'hemm l-ebda induzzjoni ta' l-ebda sottotip ta' ċitokromju P450. Mhumix mistennija interazzjonijiet ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi, e.ż. kontraċettivi mill-ħalq, cyclosporin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, u inibituri ta' HMGCoA reductase.

Metformin

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Glubrava irid jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-teħid tal-immagni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Taħlitiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod hażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretici, speċjalment diuretici *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' Glubrava, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

Prodotti mediċinali katijoniċi li huma eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubolari renali (e.ż. cimetidine) jistgħu jinteraġixxu ma' metformin billi jikkompetu għal sistemi komuni ta' trasport tubolari renali. Studju li twettaq f'seba' voluntiera normali u b'saħħithom wera li cimetidine, mogħti bħala 400 mg darbtejn kuljum, żied l-espożizzjoni sistemika ta' metformin (AUC) b'50% u C_{max} b'81%. Għalhekk, sorveljanza mill-qrib tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża fil-firxa ta' pożoloġija rakkomandata u bidliet fil-kura dijabetika għandhom jiġu kkunsidrati meta l-prodotti mediċinali katijoniċi li jiġu eliminati permezz ta' sekrezzjoni tubolari renali jingħataw fl-istess hin.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal / Kontraċezzjoni f'irġiel u nisa

Glubrava mhux irrakkomandat f'nisa li jistgħu jinqabdu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni. Jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqala, il-kura bil-Glubrava għandha titwaqqaf.

Tqala

Pioglitazone

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' pioglitazone f'nisa tqal. Studji dwar pioglitazone fuq l-annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Metformin

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' metformin f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali ma wrewx effetti teratoġeniċi jew ma urewx effetti ta' ħsara diretti jew indiretti rigward effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Glubrava m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk isseħħ tqala, kura b'Glubrava għandha titwaqqaf.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk pioglitazone u metformin jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' pioglitazone u metformin fil-ħalib ta' firien li qed ireddeghu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

IGlubrava hu kontraindikata waqt it-treddiġh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq kopulazzjoni, thabbil jew fl-indiċi ta' fertilità fi studji ta' fertilità bil-pioglitazone fuq l-animali.

Il-fertilità fil-ferien maskili jew femminili ma kienitx effettwata bil-metforminmeta inghatat f' doži gholja sa 600 mg/kg/jum, li hi bejn wiehed u ieħor tliet darbiet tad-doża massima ta' kuljum fl-umani rrakkomandata bbażata fuq tqabbil tal-erja superficje tal-gisem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Glubrava m' għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu l-pazjenti li jgarrbu disturbi viżivi għandhom ikunu kawti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Twettqu provi kliniċi kemm b' pilloli Glubrava kif ukoll bi pioglitazone u metformin mogħtija fl-istess waqt (ara Sezzjoni 5.1). Fil-bidu tal-kura jista' jkun hemm uġiġh addominali, dijarea, nuqqas t' aptit, dardir u rimettar, dawn ir-reazzjonijiet huma komuni ħafna imma normalment jintemmu b' mod spontanju fil-biċċa l-kbira ta' każijiet. Aċidoži lattika hi reazzjoni serja li tista' sseħħ b' mod rari ħafna (< 1/10,000) (ara sezzjoni 4.4) u reazzjonijiet oħra bħal fratturi tal-għadam, zieda fil-piż u edima jistgħu jseħħu b' mod komuni (≥ 1/100 sa < 1/10) (ara sezzjoni 4.4).

Lista f' forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fi studji doppju għomja u esperjenza ta' wara l-kummerċ huma mniżżla hawn taht bis-sistema ta' terminu MedDRA ppreferut permeżż tas-sistema tal-klassifika tal-organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1000); rari ħafna (< 1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F' kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont il-frekwenza, bl-aktar frekwenti l-ewwel, segwit minn kemm huma serji, bl-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Reazzjonijiet avversi	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
	Pioglitazone	Metformin	Glubrava
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq	komuni		komuni
sinusite	mhux komuni		mhux komuni
Neoplazmi bennini, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			
kanċer tal-bużżieqa tal-awrina	mhux komuni		mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
anemija			komuni
Disturbi fis-sistema immuni			
sensittività eċċessiva u reazzjonijiet allergiċi ¹	mhux magħruf		mhux magħruf

Reazzjonijiet avversi	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
nuqqas ta' assorbiment tal-Vitamina B12 ²		rari hafna	rari hafna
aċidożi lattika		rari hafna	rari hafna
Disturbi fis-sistema nervuża			
ipoesteżija	komuni		komuni
insonnja	mhux komuni		mhux komuni
uġiġh ta' ras			komuni
disturbi fit-togħma		komuni	komuni
Disturbi fl-ghajnejn			
disturbi viżivi ³	komuni		komuni
edima makulari	mhux magħruf		mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali⁴			
uġiġh addominali		komuni hafna	komuni hafna
dijarea		komuni hafna	komuni hafna
gass			mhux komuni
nuqqas t'apit		komuni hafna	komuni hafna
dardir		komuni hafna	komuni hafna
rimettar		komuni hafna	komuni hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
epatite ⁵		mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
eritima		rari hafna	rari hafna
prurite		rari hafna	rari hafna
urtikarja		rari hafna	rari hafna
Disturbi muskolu-skeletrali u tat-tessuti konnettivi			
ksur ta' għadam ⁶	komuni		komuni
artralġja			komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija			
ematurja			komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
disfunzjoni erettili			komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
edima ⁷			komuni
Investigazzjonijiet			
żieda fil-piż ⁸	komuni		komuni
żieda fl-aminotrasferasi alanine ⁹	mhux magħruf		mhux magħruf
anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ⁵		mhux magħruf	mhux magħruf

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħzula

¹Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti kkurati b'pioglitazone kienu rrapportati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, anġjoedima u urtikarja.

²Kura fit-tul ta' metformin ġiet assoċjata b'tnaqqis fl-assorbiment ta' vitamina B12 bi tnaqqis tal-livelli fis-serum. Jekk pazjent ikollu anemija megaloplastika, huwa rakkomandat li kondizzjoni bħal din tiġi kkunsidrata.

³Disturbi viżivi ġew irrappurtati l-aktar fil-bidu tal-kura u huma relatati ma' tibdiliet fiż-żokkor fid-demmi minhabba alterazzjoni temporanja fi stat ta' nefha u fl-indiċi refrattiv tal-lenti.

⁴Disturbi gastro-intestinali jsseħħu l-aktar waqt il-bidu tat-terapija u f'hafna każijiet jiġu riżolti spontanament.

⁵Rapporti iżolati: Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jew epatite li jiġu riżolti mal-waqfien ta' metformin.

⁶Twettqet analiżi ta' taġġir miġbur ta' rapporti ta' avvenimenti avversi ta' fratturi tal-għadam minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati b'paragun, u doppju għomja f'aktar minn 8,100 pazjent fil-gruppi kkurati b'pioglitazone u 7,400 pazjent fil-gruppi kkurati bi prodott paragun li damu sa 3.5 snin. Kienet osservata rata akbar ta' fratturi tal-għadam f'nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone (2.6%) meta mqabbla mal-paragun (1.7%). Ma kienux osservati żidiet fir-rati ta' fratturi fl-irġiel kkurati b'pioglitazone (1.3%) meta mqabbel mal-prodott ta' paragun (1.5%). Fl-istudju PROactive ta' 3.5 snin, 44/870 (5.1%; fratturawha għal kull 100 sena ta' pazjenti) tal-pazjenti nisa kkurati b'pioglitazone kellhom esperjenza ta' fratturi meta mqabbel ma' 23/905 (2.5%; 0.5 fratturi għal kull 100 sena ta' pazjenti) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott paragun. Ir-riskju eċċessiv ta' fratturi osservat għal nisa fuq pioglitazone f'dan l-istudju huwa għalhekk 0.5 fratturi għal kull 100 sena ta' użu minn pazjenti. Ma kinietx osservata zieda fir-rata ta' fratturi f'irġiel ikkurati b'pioglitazone (1.7%) meta mqabbla ma' prodott paragun (2.1%). Wara t-tqiegħid fis-suq, ġie rrapportat ksur fl-għadam kemm f'pazjenti irġiel kif ukoll f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 4.4).

⁷Fi provi attivi kkontrollati ta' paragun, edima kienet irrappurtata f'6.3% tal-pazjenti kkurati b'metformin u pioglitazone, fil-waqt li z-zieda ta' sulphonylurea ma' kura b'metformin wasslet għall-edima f'2.2% tal-pazjenti. Ir-rapporti ta' edima ġeneralment kienu ħfief għal moderati u normalment ma kienux jinhtieġu l-waqfien tal-kura.

⁸Fi provi attivi kkontrollati ta' paragun, iż-żieda medja fil-piż bi pioglitazone mogħti bħala monoterapija kienet ta' 2-3 kg fuq medda ta' sena. Fi provi ta' tahlita, pioglitazone miżjud ma' metformin wassal għall-zieda medja fil-piż fuq medda ta' sena ta' 1.5 kg.

⁹Fi provi kliniċi b'pioglitazone l-inċidenza ta' elevazzjonijiet ta' ALT aktar minn tlett darbiet l-ogħla limitu tan-normal kienet daqs il-plaċebo iżda inqas minn dik li dehret fil-gruppi ta' paragun b'metformin jew b'sulphonylurea. Livelli medji tal-enżimi tal-fwied naqsu b'kura b'pioglitazone.

Fi provi kliniċi kkontrollati, l-inċidenza ta' rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb b'kura b'pioglitazone kienet l-istess bħall-gruppi ta' kura bil-plaċebo, metformin u sulphonylurea, iżda kienet miżjuda meta wżata f'terapija kombinata ma' insulina. Fi studju dwar l-effett ta' pazjenti b'marda makrovaskulari eżistenti minn qabel, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb serja kienet 1.6% oghla b'pioglitazone milli bil-plaċebo, meta miżjud ma' terapija li kienet tinkludi l-insulina. Madankollu, dan ma wassalx għal zieda fil-mortalità f'dan l-istudju. F'dan l-istudju f'pazjenti li qed jirċievu pioglitazone u l-insulina, kien osservat persentaġġ oghla ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti li għandhom ≥ 65 sena meta mqabbla ma' dawk iżgħar minn 65 sena (9.7% meta mqabbla ma' 4.0%). F'pazjenti fuq l-insulina mingħajr pioglitazone l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb kienet 8.2% f'dawk ≥ 65 sena meta mqabbla ma' 4.0% f'pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Insuffiċjenza tal-qalb kienet irrappurtata bl-użu ta' pioglitazone wara t-tqiegħid fis-suq, u b'mod aktar frekwenti meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza kardijaka (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi, pazjenti ħadu pioglitazone f' doża aktar mill-ogħla doża rakkomandata ta' 45 mg kuljum. Id-doża massima rrappurtata ta' 120 mg/kuljum għal erbat ijiem, u wara 180 mg/kuljum għal sebat ijiem ma kienet assoċjata ma' l-ebda sintomi.

Doża eċċessiva għolja ta' metformin (jew riskji diġà eżistenti ta' aċidożi lattika) tista' twassal għal aċidożi lattika li hija emerġenza medika u għandha tiġi kkurata fl-isptar.

L-aktar metodu effettiv biex tneħħi laktat u metformin hija bl-emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jittiehdu fid-dijabete, taħlitiet ta' mediċini orali li jbaxxu ż-żokkor fid-demm; Kodiċi ATC: A10BD05.

Glubrava jikkombina żewġ sustanzi attivi anti-iperqlioemici b' mekkaniżmi t'azzjoni li jikkomplimentaw lil xulxin biex itejbu l-kontroll glicemiku f' pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2: pioglitazone, membru tal-klassi thiazolidinedione u metformin idrokloridu, membru tal-klassi biguanide. Thiazolidinediones jaħdmu primarjament billi jnaqqsu r-reżistenza għall-insulina u biguanides jaħdmu primarjament billi jnaqqsu l-produzzjoni endoġena epatika ta' glukożju.

Taħlita ta' pioglitazone u metformin

Il-pillola b' doża kombinata fissa ta' pioglitazone 15 mg/metformin 850 mg BID (N=201), pioglitazone 15 mg BID (N=189), u metformin 850 mg BID (N=210) kienu evalwati fi studju każwali doppju aghmi, u b' grupp parallelu, f' pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2 b' medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 9.5%. Prodotti mediċinali kontra d-dijabete ġew mwaqqfa għal 12-il ġimgħa qabel il-kejl fil-linja bażi. Wara 24 ġimgħa ta' kura, il-mira primarja tal-bidla medja mil-linja bażi f' HbA_{1c} kienet -1.83% fil-grupp ta' taħlita kontra -0.96% fil-grupp ta' pioglitazone (p<0.0001) u -0.99% fil-grupp ta' metformin (p<0.0001).

Il-profil ta' sigurtà osservat f' dan l-istudju irrifletta r-reazzjonijiet avversi magħrufa osservati bil-prodotti individwali u ma ssuġġerix problemi godda ta' sigurtà.

Pioglitazone

L-effetti ta' pioglitazone jistgħu jkunu medjati minn tnaqqis fir-reżistenza għall-insulina. Pioglitazone jidher li jaħdem permezz ta' attivazzjoni ta' riċetturi nuklejari speċifiċi (proliferatur ta' peroxisome ta' riċettur gamma attivat) li jwassal għal żieda fis-sensittività għall-insulina f' ċelloli tal-fwied, xaħam u tal-muskoli skeletrali fl-annimali. Kura b' pioglitazone intweriet li tnaqqas il-produzzjoni ta' glukożju mill-fwied u żżid it-tneħħija periferali ta' glukożju f' każ ta' reżistenza għall-insulina.

Kontroll glicemiku waqt is-sawm jew wara l-ikel jitjeb f' pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2. Il-kontroll glicemiku mtejjeb huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-insulina fil-plażma kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel. Prova klinika ta' pioglitazone vs. gliclazide bhala monoterapija giet estiża għal sentejn sabiex jiġi studjat il-hin sal-falliment tal-kura (definit bhala

d-dehra ta' $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ wara l-ewwel sitt xhur ta' terapija). Analizi Kaplan-Meier wriet hin iqsar għall-falliment tal-kura f'pazjenti kkurati b'gliclazide, meta mqabbel ma' pioglitazone. Wara sentejn, il-kontroll glicemiku (iddefinit bhala $HbA_{1c} < 8.0\%$) inżamm f'69% tal-pazjenti kkurati b'pioglitazone, meta mqabbla ma' 50% tal-pazjenti fuq gliclazide. Fi studju ta' sentejn b'terapija kombinata li qabbel pioglitazone ma' gliclazide meta miżjuda ma' metformin, il-kontroll glicemiku mkejjejl bhala it-tibdil medju mill-linja bażi ta' HbA_{1c} kien simili bejn il-gruppi ta' kura wara l-ewwel sena. Ir-rata ta' deterjorazzjoni ta' HbA_{1c} waqt it-tieni sena kienet inqas b'pioglitazone milli b'gliclazide.

Fi prova kkontrollata bil-plaċebo, pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat minkejja perjodu ta' tliet xhur ta' ottimizzazzjoni bl-insulina kienu każwali għal pioglitazone jew plaċebo għal 12-il xahar. Pazjenti li kienu qed jirċievu pioglitazone kellhom tnaqqis medju f' HbA_{1c} ta' 0.45% meta mqabbel ma' dawk li komplew b'insulina waħedha, u tnaqqis fid-doża ta' l-insulina fil-grupp ikkurat b'pioglitazone.

Analizi HOMA juri li pioglitazone itejjeb il-funzjoni taċ-ċellola beta kif ukoll iżid is-sensittività għall-insulina. Studji kliniċi ta' sentejn urew żamma ta' dan l-effett.

Fi provi kliniċi ta' sena, pioglitazone b'mod konsistenti wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-proporzjon ta' albumin/krejinina meta mqabbel mal-linja bażi.

L-effett ta' pioglitazone (45 mg monoterapija vs. plaċebo) kien studjat fi prova żgħira ta' 18-il ġimgħa f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2. Pioglitazone kien assoċjat ma' żieda sinifikanti fil-piż. Xaħam fil-vixxi naqas b'mod sinifikanti, filwaqt li kien hemm żieda fil-massa ta' xaħam ekstra-addominali. Tibdiliet simili fid-distribuzzjoni tax-xaħam fil-ġisem b'pioglitazone saru flimkien ma' titjib fis-sensittività għall-insulina. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi, kienu osservati tnaqqis fit-trigliceridi totali fil-plażma u fl-aċidi grassi ħielsa, u żieda fil-livelli ta' HDL-kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo, b'żiediet żgħar, iżda mhux ta' rilevanza klinika fil-livelli ta' LDL-kolesterol. Fi provi kliniċi li damu sa sentejn, pioglitazone naqqas it-trigliceridi totali fil-plażma u l-aċidi grassi ħielsa, u żied l-livelli ta' HDL kolesterol, meta mqabbel mal-plaċebo, metformin jew gliclazide. Pioglitazone ma wassalx għall-żieda statistikament sinifikanti fil-livell ta' LDL-kolesterol meta mqabbel mal-plaċebo, filwaqt li tnaqqis kien osservat b'metformin u gliclazide. Fi studju ta' 20 ġimgħa, minbarra li naqqas it-trigliceridi waqt is-sawm, pioglitazone naqqas l-ipertrigliceridemija wara l-ikel permezz ta' effett kemm fuq it-trigliceridi assorbiti kif ukoll fuq dawk prodotti mill-fwied. Dawn l-effetti kienu indipendenti mill-effetti ta' pioglitazone fuq il-glicemija u kienu differenti b'mod statistikament sinifikanti minn dawk ta' glibenclamide.

Fi PROactive, studju dwar l-effett kardjovaskulari, 5,238 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'marda makrovaskulari maġġuri eżistenti minn qabel kienu każwali għal pioglitazone jew plaċebo flimkien ma' terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti, sa 3.5 snin. Il-popolazzjoni ta' studju kellha età medja ta' 62 sena; it-tul medju ta' dijabete kien 9.5 sena. Madwar terz tal-pazjenti kienu qed jirċievu insulina flimkien ma' metformin u/jew sulphonylurea. Biex ikunu eliġibbli, il-pazjenti kellhom ikollhom wieħed jew aktar minn dawn li ġejjin: infart mijokardijaku, puplesija, intervent kardijaku perkutanju jew bypass graft tal-arterja koronarja, sindrome koronarju akut, marda ta' l-arterji koronarji, jew marda ostruttiva ta' l-arterji periferali. Kważi nofs il-pazjenti kellhom infart mijokardijaku minn qabel u madwar 20% kellhom puplesija minn qabel. Madwar nofs il-popolazzjoni ta' l-istudju kellhom minn ta' l-inqas żewġ kriterji ta' dħul ta' passat kardjovaskulari. Kważi l-individwi kollha (95%) kienu qed jirċievu prodotti mediċinali kardjovaskulari (imblokkaturi tar-riċetturi beta, inibituri ACE, antagonisti ta' angiotensin II, imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju, nitrati, diuretici, acetylsalicylic acid, statins, fibrates).

Għalkemm l-istudju falla rigward il-mira primarja tiegħu, li kienet komposta minn mortalità mill-kawżi kollha, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija, sindrome koronarju akut, amputazzjoni maġġuri tas-sieq, vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid u vaskularizzazzjoni tas-sieq mill-ġdid, ir-riżultati jissuġġerixxu li ma hemm l-ebda riskji kardjovaskulari fit-tul bl-użu ta' pioglitazone. Iżda, l-inċidenza ta' edima, żieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb kienu miżjuda. Ma kienet osservata l-ebda żieda fil-mortalità kkawżata minn insuffiċjenza tal-qalb.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti anti-iperglicemiċi, li jnaqqas kemm il-glukożju basali fil-plażma kif ukoll dak ta' wara l-ikel. Huwa ma jstimolax is-sekrezzjoni ta' l-insulina u għalhekk ma jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaħdem permezz ta' tliet mekkanizmi:

- billi jnaqqas il-produzzjoni ta' glukożju epatiku billi jinibixxi glukoneoġenesi u glikoġenolisi
- fil-muskolu, billi jżid bi ftit is-sensittività għall-insulina, itejjeb il-gbir u l-utilizzazzjoni periferika ta' glukożju
- billi jittardja l-assorbiment intestinali ta' glukożju.

Metformin jstimola s-sintesi intraċellolari ta' glycogen billi jaħdem fuq glycogen synthase. Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport ta' tipi speċifiċi ta' trasportaturi tal-membrana ta' glukożju (GLUT-1 u GLUT-4).

Fil-bnedmin, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tal-lipidi. Dan intwera f' dozi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati ta' tul ta' żmien medju jew twil: metformin naqqas il-livelli ta' kolesterol totali, LDLc u triglyceride.

L-istudju prospettiv każwali (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll intensiv ta' glukożju fid-demm f' dijabete mellitus tat-tip 2. Analiżi tar-riżultati f' pazjenti b' piz tqil iżżejjed kkurati b' metformin wara falliment ta' dieta waħedha wera:

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kull kumplikazzjoni relatata ma' dijabete fil-grupp b' metformin (29.8 avveniment/1,000 pazjent-snin) kontra l-grupp b' dieta biss (43.3 avveniment/1,000 pazjent-snin), $p=0.0023$, u kontra l-gruppi ta' monoterapija b' sulphonylurea u b' insulina kombinati (40.1 avveniment/1,000 pazjent-snin), $p=0.0034$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kull mortalità relatata ma' dijabete: metformin 7.5 episodji/1,000 pazjent-snin, dieta biss 12.7 avvenimenti/1,000 pazjent-snin, $p=0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità globali: metformin 13.5 episodji/1,000 pazjent-snin kontra dieta biss 20.6 episodji/1,000 pazjent-snin, ($p=0.011$), u kontra l-gruppi ta' monoterapija b' sulphonylurea u b' insulina kombinati, 18.9 episodji/1,000 pazjent-snin ($p=0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardiku: metformin 11 episodji/1,000 pazjent-snin, dieta biss 18 avveniment/1,000 pazjent-snin, ($p=0.01$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' Glubrava f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f' dijabete mellitus ta' Tip 2. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Glubrava

Studji ta' bijoekwivalenza f' voluntiera b' saħħithom urew li Glubrava huwa bijoekwivalenti għall-ghoti ta' pioglitazone u metformin mogħtija bhala pilloli separati.

L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq l-AUC u C_{max} ta' pioglitazone meta Glubrava ngħata lil voluntiera b' saħħithom. Izda, fil-każ ta' metformin, l-medja ta' AUC u C_{max} kienu inqas (13% u 28% rispettivament) wara l-ikel. T_{max} kien ittardjat bl-ikel b' madwar 1.9 h għal pioglitazone u 0.8 h għal metformin.

Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-proprjetajiet farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali f'Glubrava.

Pioglitazone

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, pioglitazone jiġi assorbit malajr, u l-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul normalment jintlaħqu sagħtejn wara l-għoti. Żieda proporzjonali fil-konċentrazzjoni fil-plażma kienet osservata f' dozi minn 2-60 mg. Stat stabbli jintlaħaq wara erba' sa sebat ijiem ta' dożaġġ. Dożaġġ ripetut ma jwassalx f'akkumulazzjoni tal-medicina jew tal-metaboliti. L-assorbiment mhux influwenzat mit-teħid ta' ikel. Il-bijodisponibilità assoluta hija aktar minn 80%.

Distribuzzjoni

Il-volum stmat ta' distribuzzjoni fil-bnedmin huwa ta' 0.25 L/kg.

Pioglitazone u l-metaboliti attivi kollha huma marbuta b' mod estensiv mal-proteini fil-plażma (> 99 %).

Bijotrasformazzjoni

Pioglitazone jgħaddi minn metabolizmu epatiku estensiv permezz ta' idroksilazzjoni tal-gruppi ta' aliphatic methylene. Dan isir primarjament permezz taċ-ċitokromju P450 2C8, għalkemm isoformi oħra jistgħu jkunu nvoluti f'ammont inqas. Tlieta mis-sitt metaboliti identifikati huma attivi (M-II, M-III, u M-IV). Meta l-attività, konċentrazzjonijiet u twaħħil mal-proteini jittiehdu f'konsiderazzjoni, pioglitazone u l-metabolita M-III ikkontribwew l-istess għall-effikaċja. Fuq din il-bażi, il-kontribut ta' M-IV għall-effikaċja huwa madwar tliet-darbiet dik ta' pioglitazone, filwaqt li l-effikaċja relattiva ta' M-II hija minima.

Studji *in vitro* ma wrew l-ebda evidenza li pioglitazone jinibixxi xi sottotip taċ-ċitokromju P450. M'hemm l-ebda induzzjoni tal-isożimi prinċipali ta' P450 induċibbli 1A, 2C8/9, u 3A4 fil-bniedem.

Studji dwar interazzjoni wrew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett relevanti la fuq il-farmakokinetika u lanqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. L-għoti ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) jew ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) huwa rrapportat li jżid jew inaqqas, rispettivament, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' pioglitazone (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara għoti ta' pioglitazone radjutikketjat mill-ħalq lill-bniedem, it-tikkettjar miġbur kien l-aktar fil-ħmieġ (55%) u f'ammont inqas fl-awrina (45%). Fl-annimali, jista' jiġi osservat ammont żgħir biss ta' pioglitazone mhux mibdul fl-awrina jew fil-ħmieġ. Il-*half-life* medja ta' eliminazzjoni mill-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul fil-bniedem hija 5 sa 6 sigħat u għall-metaboliti attivi kollha tiegħu, 16 sa 23 siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Studji b'doża waħda juru linearità tal-farmakokinetika fil-medda tad-doża terapewtika.

Anzjan

Il-farmakokinetika fi stat fiss ta' pazjenti b'età ta' 65 sena jew aktar hija simili għal dik ta' pazjenti żgħar.

Pazjenti b'indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone u l-metaboliti tiegħu huma inqas minn dawk li dehru f'soġġetti b'funzjoni renali normali, iżda t-tneħħija mill-ħalq tas-sustanza oriġinali hija simili. Għalhekk il-konċentrazzjoni ta' pioglitazone hieles (mhux marbut) baqgħet ma nbidlitx.

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Il-koncentrazzjoni totali fil-plażma ta' pioglitazone ma nbidlitx, iżda b'volum ta' distribuzzjoni miżjud. Tnehhija intrinsika hija għalhekk imnaqsa, flimkien ma' porzjon ikbar ta' pioglitazone mhux marbut.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, t_{max} jintlaħaq f'2.5 siegħa. Il-bijodisponibilità assoluta ta' pillola ta' 500 mg metformin hija ta' madwar 50-60% f'persuni b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni mhux assorbita miġbura mill-ħmieġ kienet ta' 20-30%.

Wara għoti orali, assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u mhux komplut. Huwa meqjus li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhix linejari. F'doži u programmi ta' dożaġġ normali ta' metformin, konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu f'madwar 24-48 siegħa u generalment huma inqas minn 1 $\mu\text{g/mL}$. Fi provi kliniċi kkontrollati, il-livelli massimi fil-plażma ta' metformin (C_{max}) ma qabżux 4 $\mu\text{g/mL}$, lanqas fl-ogħla doži.

L-ikel inaqqas il-kwantità u jittardja kemmxejn l-assorbiment ta' metformin. Wara għoti ta' doża ta' 850 mg, kienu osservati tnaqqis ta' 40% fl-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma, tnaqqis ta' 25% fl-AUC u dewmien b'35 min sal-ħin beix tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhix magħrufa.

Distribuzzjoni

Twaħħil mal-proteini fil-plażma hija ftit li xejn. Metformin jitqassam fl-eritrociti. L-ogħla kwantità fid-demm hija inqas minn dik fil-plażma u tidher madwar fl-istess ħin. Iċ-ċelloli ħomor tad-demm jirrapprezentaw wisq probabbli kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-medja ta' V_d varjat bejn 63-276 L.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa mhux mibdul fl-awrina. Ma ġewx identifikati metaboliti fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

Tneħħija renali ta' metformin hija $> 400 \text{ mL/min}$, u b'hekk tindika li metformin jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tneħħija tubolari. Wara doża orali, il-*half-life* evidenti ta' eliminazzjoni terminali hija ta' madwar 6.5 siegħa. Meta jkun hemm indeboliment tal-funzjoni renali, tneħħija renali tonqos f'proporzjon ma' dik ta' kreatinina u b'hekk il-*half-life* ta' eliminazzjoni titwal, u twassal għall-livelli oġġla ta' metformin fil-plażma.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara għoti orali, assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u mhux komplut. Huwa preżunt li l-farmakokinetika ta' assorbiment ta' metformin mhix lineari.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji fuq l-annimali bil-prodotti kombinati ta' Glubrava. It-tagħrif li ġej huma sejbiet minn studji li twettqu b'pioglitazone jew metformin għalihom.

Pioglitazone

Fi studji dwar l-effett tossiku, l-espansjoni tal-volum tal-plażma permezz ta' emodiluzzjoni, anemija u ipertrofija kardijaka eċċentrika riversibbli kienet apparenti b'mod konsistenti wara dożaġġ ripetut fil-ġrieden, firien, klieb u xadini. Kienet osservata wkoll zieda fid-depożizzjoni u l-infiltrazzjoni tax-xaħam. Dawn is-sejbiet kienu osservati fi speċi differenti b'konċentrazzjonijiet fil-plażma ≤ 4 darbiet l-espożizzjoni klinika. Restrizzjoni fit-tkabbir tal-fetu kienet apparenti fi studji fl-annimali b'pioglitazone. Dan kien attribwit lill-azzjoni ta' pioglitazone li tnaqqas l-iperinsulinemija fl-omm u liż-zieda fir-

reżistenza għall-insulina li sseħħ waqt it-tqala, li b'hekk inaqqsu d-disponibilità ta' substrati metabolici għat-tkabbir tal-fetu.

Pioglitazone ma kellux potenzjal ġenotossiku f'sensiela kompluta ta' analiżi ġenotossika *in vivo* u *in vitro*. Żieda fl-inċidenza ta' iperplażja (rġiel u nisa) u ta' tumuri (rġiel) fl-epitelju tal-bużżieqa tal-awrina kienet apparenti fil-ferien ikkurati b'pioglitazone sa sentejn.

Il-formazzjoni u l-preżenza ta' kalkuli fis-sistema urinarja b'irritazzjoni sussegwenti u iperplażja gie postulat bhala l-baži mekkanistiku għar-rispons tumuroġeniku osservat fil-ferien irġiel. Studju mekkanistiku ta' 24 xahar fil-firien irġiel wera' li l-amministrazzjoni ta' pioglitazone rriżulta f'inċidenza akbar ta' bidliet iperplażji fil-bużżieqa tal-awrina. Dieta ta' acidifikazzjoni naqset b'mod sinifikanti iżda ma neħhitx l-inċidenza ta' tumuri. Il-preżenza ta' microkristalli ħraxet ir-rispons iperplastiku imma ma kienx meqjus bhala l-kawża primarja ta' bidliet iperplażji. Ir-rilevanza għall-bniedem tas-sejbiet tumuroġenici fil-far raġel ma tistax tiġi eskluża.

Fl-ebda sess ma kien hemm rispons tumuroġeniku fil-ġrieden. Fil-klieb jew xadini kkurati bil-pioglitazone sa 12-il xahar ma deħritx iperplażja tal-bużżieqa tal-awrina.

F'mudell tal-annimali ta' adenomatous polyposis familjali (FAP), kura b'żewġ thiazolidinediones oħra ziedet il-multipliċità tat-tumuri fil-musrana. Ir-rilevanza ta' din is-sejba mhix magħrufa.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mikrokristallina ċellulosi

Povidone (K30)

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Ipromellosi

Macrogol 8000

Talc

Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kondizzjoni speċjali għall-hażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju.

Pakketti ta' 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 u 180 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/421/001
EU/1/07/421/002
EU/1/07/421/003
EU/1/07/421/004
EU/1/07/421/005
EU/1/07/421/006
EU/1/07/421/007
EU/1/07/421/008
EU/1/07/421/009

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Diċembru 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 10 ta' Novembru, 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI FUQ IS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Prodott medċinali li n'għadux awtorizzati

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Delpharm Novara S.r.l
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
L-Italja

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
L-Irlanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI FUQ IS-SUQ.

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medičinali li m'gradux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Glubrava 15 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

pioglitazone/metformin idrokloridu

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 15 mg pioglitazone (bħala idrokloridu) u 850 mg metformin idrokloridu.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita.

14-il pillola

28 pillola

30 pillola

50 pillola

56 pillola

60 pillola

90 pillola

98 pillola

180 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomra fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Glubrava, 15 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Pilloli Glubrava 15 mg/850 mg

pioglitazone/metformin idrokloridu

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

GHALL-PAKETTI B'KALENDARJU

T 1	T 2
TL 1	TL 2
EL 1	EL 2
H 1	H 2
G 1	G 2
S 1	S 2
H 1	H 2

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Glubrava 15 mg/850 mg pilloli miksija b'rita pioglitazone/metformin idrokloridu

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Glubrava u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Glubrava
3. Kif għandek tiehu Glubrava
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Glubrava
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Glubrava u għalxiex jintuża

Glubrava fih pioglitazon u metformin li huma medicini anti-dijabetiċi, użati għall-kontroll taż-żokkor fid-demm.

Hija wżata fl'adulti biex tikkura dijabete mellitus tat-tip 2 (mhux dipendenti mill-insulina) meta kura bil-metformin biss mhux suffiċjenti. Din dijabete tat-tip 2 ġeneralment tiżviluppa fi stat adult b'mod partikolari minhabba li l-persuna tkun ta' piż tqil iżżejjed u fil-każ fejn il-ġisem jew ma jipproduċix biżżejjed insulina (l-ormoni li tikkontrolla il-livelli taż-zokkor), jew li effettivament ma tistax tuża l-insulina li tipproduċi.

Glubrava jgħin jikkontrolla il-livell taż-zokkor fid-demm tiegħek meta jkollok dijabete tat-tip 2 billi jgħin lill-ġismek jagħmel użu aħjar mill-insulina li qed jipproduċi. Jekk 3 sa 6 xhur wara li tibda Glubrava il-kontroll taż-zokkor tiegħek ma jitjieb, il-medicina għandha titwaqqaf.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Glubrava

Tihux Glubrava

- jekk inti allergiku għal pioglitazone, metformin jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb, jew kellek insuffiċjenza tal-qalb fil-passat.
- jekk dan l-aħħar kellek attakk tal-qalb, għandek problemi severi fiċ-ċirkolazzjoni inkluż xokk, jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk tixrob wisq alkoħol (kemm kuljum kif ukoll darba kull tant).
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Riskju ta' aċidożi lattika") jew ketoaċidożi. Ketoaċidożi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejja 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu wġiħ fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk għandek jew qatt kellek kanċer tal-bużzieqa.

- jekk għandek demm fl-awrina tiegħek li t-tabib tiegħek ma vverifikax.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi imnaqqsa b'mod sever.
- jekk għandek infezzjoni severa jew int deidratat.
- jekk ha tiehu ċertu tip ta' X-ray b'kulur li jiġi njetat, kellem it-tabib tiegħek peress li jkun hemm bżonn tiegħaf tiehu Glubrava għal ċertu ammont ta' żmien qabel u wara l-eżami.
- jekk inti qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Glubrava (ara wkoll sezzjoni 4)

- jekk għandek problema b'qalb. Xi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 għal żmien twil u b'mard tal-qalb jew aċċessjoni minn qabel li kienu kkurati b'pioglitazone u insulina kellhom żvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb bħal qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu jew żieda f'daqqa fil-piż jew nefha lokalizzata (edima).
- jekk inti żżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu) jew ikollok problemi ta' insuffiċjenza tal-qalb, b'mod partikulari jekk għandek 'l fuq minn 75 sena. Jekk tiehu mediċini anti-infjammatorji li jistgħu wkoll jikkawżaw retenzjoni ta' fluwidu u nefha, inti trid ukoll tghid lit-tabib tiegħek.
- jekk għandek tip speċjali ta' marda dijabetika tal-għajn msejja edima makulari (nefha tal-parti ta' wara tal-għajn), kellem lit-tabib tiegħek jekk tinduna b'xi bidla fil-vista.
- jekk għandek ċisti fl-ovarji tiegħek (sindromu tal-ovarji poliċistiċi). Jista' jkun hemm possibbiltà akbar li inti tohroġ tqila minhabba li jista' jerga jkollok ovulazzjoni meta tiehu Glubrava. Jekk dan japplika għalik, uża kontraċezzjoni xierqa biex tevita il-possibbiltà ta' tqala mhux ippjanata.
- jekk għandek problema fil-fwied. Qabel ma tibda tiehu Glubrava jittiehed kampjun tad-demmm biex jiġi iċċekkjat il-funzjoni tal-fwied tiegħek. Dan il-kontroll jista' jkun ripetut f'intervalli. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sintomi li jimplikaw xi problema fil-fwied tiegħek (bħal hass hażin mingħajr raġuni, rimettar, uġiġh fl-istonku, ghejja, nuqqas t'aptit u/jew awrina skura) peress li għandu jiġi eżaminat il-funzjoni tal-fwied tiegħek.

Inti tista' wkoll tesperjenza tnaqqis fl-għadd tad-demmm (anemija).

It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demmm biex iżomm taht osservazzjoni l-livell taċ-ċelluli tad-demmm u l-funzjoni tal-fwied.

Riskju ta' aċidożi lattika

Glubrava jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iżda serju hafna li jissejjaħ aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Glubrava għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal shana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Glubrava u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma. Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- bugħawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' ghejja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

Aċidożi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

Waqt it-trattament b'Glubrava, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-aġar.

Jekk għandek bżonn kirurgija maġġuri għandek tieqaf tiegħu Glubrava matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda it-trattament tiegħek b'Glubrava mill-ġdid.

Ipoġlicemija

Jekk tiegħu Glubrava ma' mediċini oħra għad-dijabete, huwa iktar probabbli li z-zokkor fid-demm tiegħek jista' jaqa' taħt il-livell normali (ipoglicemija). Jekk tesperjenza ipoglicemija bħal dgħufija, sturdament, aktar għaraq, qalb tħabbat aktar bil-qawwi, disturbi fil-vista jew diffikultà biex tikkonċentra, għandek tiegħu ftit zokkor biex terġa' żżid il-livell taz-zokkor tiegħek. Staqsi lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek għal aktar informazzjoni jekk m'intix żgur kif tagħraf dan. Huwa rakkomandat li ggorr miegħek xi zokkor, helu, galletini jew meraq tal-frott biz-zokkor. Il-livell taz-zokkor fid-demm jew awrina trid tigi ċċekjata regolarment.

Ksur fl-għadam

Numru akbar ta' fratturi fl-għadam deher f'pazjenti, partikolarment fin-nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone. It-tabib tiegħek se jikkunsidra dan waqt li jikkura d-dijabete tiegħek.

Tfal u adolexxenti

L-użu fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena mhux rakkomandat.

Mediċini oħra u Glubrava

Jekk għandek bżonn tiegħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' X-ray jew skan, inti trid tieqaf tiegħu Glubrava qabel jew fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Glubrava mill-ġdid.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliewi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' Glubrava. Dan minhabba li ċertu mediċini jistgħu jdgħajju jew isahhu l-effett ta' Glubrava fuq il-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek.

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jżidu l-effett ta' Glubrava li jibaxxi z-zokkor. Dan jista' jwassal għal riskju ta' ipoglicemija (zokkor baxx fid-demm):

- gemfibrozil (biex jibaxxi livell għoli tal-kolesterol)
- inibituri tal-enzima li tikkonverti lil angiotensin (ACE - *angiotensin-converting enzyme*) u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II (biex jikkuraw pressjoni għolja)
- cimetidine (biex tnaqqas l-aċidu fl-istonku)

Il-mediċini li ġejjin jistgħu jibaxxu l-effett ta' Glubrava li jibaxxi z-zokkor. Dan jista' jwassal għal riskju ta' iperglicemija (zokkor għoli fid-demm):

- rifampicin (biex jikkura t-tuberkulozi u infezzjonijiet oħra)
- glukokortikoidi (biex jikkuraw allergiji u infjammazzjoni)
- agonisti tat-tip beta-2 (biex jikkuraw l-ażżma)
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretici, biex jikkuraw pressjoni għolja)

Oħrajn:

Mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib).

Glubrava ma' alkoħol

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tiegħu Glubrava peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidozi lattika (ara s-sezzjoni "Riskju ta' aċidozi lattika").

Tqala u treddigh

- għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Inti m'għandekx tuża din il-medicina jekk inti tqila. Jekk tixtieq toħroġ tqila, it-tabib tiegħek ser jagħtik parir biex twaqqaf din il-medicina.
- tużax din il-medicina jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda' t-tarbija tiegħek (ara s-sezzjoni "Tifhux Glubrava").

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina ma taffettwax il-hila tiegħek li ssuq jew li thaddem magni, imma hu hsieb jekk tesperjenza vista anormali.

Glubrava fih-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Glubrava

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum. Jekk hemm bżonn it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieħu doża differenti. Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa, li għandha mnejn ikun meħtieġ li tingħata bhala pilloli separati ta' pioglitazone u metformin.

Għandek tibla' l-pilloli ma' tazza ilma. Tista' tieħu l-pilloli ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel biex tnaqqas iċ-ċans ta' stonku mqalla'.

Jekk qed issegwi dieta speċjali għad-dijabete, għandek tkompli biha waqt li qed tieħu Glubrava.

Il-piż tiegħek għandu jiġi ċċekkjat f'intervalli regolari; jekk il-piż tiegħek jiżdied, għid lit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jitolbok tagħmel testijiet tad-demmm kull tant żmien waqt il-kura b'Glubrava. Dan sabiex jiċċekkja li l-fwied tiegħek qed jaħdem kif suppost. Mill-anqas darba fis-sena (aktar ta' spiss jekk int anzjan jew għandek problemi fil-kliewi) it-tabib tiegħek se jiċċekkja li l-kliewi tiegħek qed jaħdmu kif suppost.

Jekk tieħu Glubrava aktar milli suppost

Jekk bi żball tieħu wisq pilloli, jew jekk xi hadd ieħor jew tifel/tifla jiehdu l-medicina tiegħek, kellem minnufih lill-tabib jew spizjar. Iz-zokkor fid-demmm tiegħek jista' jaq' taħt il-livell normali u jista' jiżdied billi tieħu z-zokkor. Huwa rakkomandat li inti żżomm fuqek xi helu taz-zokkor, helu, gallettini jew meraq tal-frott li fih iz-zokkor.

Jekk tinsa tieħu Glubrava

Għandek tieħu Glubrava kuljum kif preskritt. Madankollu jekk tinsa tieħu doża, aqbeż id-doża li ma hadtx u kompli bid-doża li jmiss kif suppost. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Glubrava

Glubrava għandu jintuża kuljum biex jaħdem kif suppost. Jekk tieqaf tieħu Glubrava, iz-zokkor fid-demmm tiegħek jista' jgħola. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf dan it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

B'mod partikolari, pazjenti esperjenzaw l-effetti sekondarji serji li jmiss:

Glubrava jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh), iżda serju hafna li jissejjaħ aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jiġri dan, inti trid **tieqaf tiehu Glubrava u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

Kanċer tal-bużzieqa tal-awrina ġie esperjenzat b'mod mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100) f'pazjenti li qed jieħdu Glubrava. Sinjali u sintomi jinkludu demm fl-awrina, ugiġh meta tgħaddi l-awrina tiegħek jew htieġa f'daqqa li tgħaddi l-awrina. Jekk ikollok xi wieħed minn dawn, kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

Nefha lokalizzata (edema) kienet esperjenzata wkoll b'mod komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10) f'pazjenti li qed jieħdu Glubrava flimkien ma' l-insulina. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

Ksur ta' l-għadam kien irrapurtat b'mod komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10) f'pazjenti nisa li qed jieħdu Glubrava u ġie rrapurtat ukoll f'pazjenti rġiel (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli) waqt li kienu qed jieħdu Glubrava. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Vista mċajpra minhabba nefha (jew fluwidu) fuq wara tal-għajn (edema makulari) kienet irrapurtata wkoll f'pazjenti li qed jieħdu Glubrava (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli). Jekk tesperjenza dan is-sintomu għall-ewwel darba kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Ukoll, jekk diġa għandek vista mċajpra u s-sintomu mar għall-agħar, kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

Reazzjonijiet allergiċi kienu rrapurtati bi frekwenza mhix magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli) f'pazjenti li hađu Glubrava. Jekk ikollok xi reazzjoni allergika serja, inkluż urtikarja u nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, jew gerzuma li tista' tikawża diffikultà fin-nifs jew biex tibla tibqax tiehu din il-mediċina u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Xi pazjenti esperjenzaw l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li qed jieħdu Glubrava

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- ugiġh fl-istonku
- ħass ħażin (dardir)
- rimettar
- dijarea
- nuqqas t'aptit

Komuni

- zieda fil-piż
- ugiġh ta' ras
- infezzjoni respiratorja
- vista mhux normali
- ugiġh fil-ġogi
- impotenza
- demm fl-awrina
- tnaqqis fil-ghadd tad-demm (anemija)
- tirżih
- disturbi fit-togħma

Mhux komuni

- infjammazzjoni tas-sinus (sinusite)
- gass
- diffikultà fl-irqad (insonnja)

Rari hafna

- nuqqas fl-ammont tal-vitamina B₁₂ fid-demm
- hmura fil-ġilda
- ħakk fil-ġilda
- raxx tal-ġilda li ġġagħlek tħokk u titla' bħal ħobż ħobż (urtikarja)

Mhux magħrufa

- infjammazzjoni fil-fwied (epatite)
- il-fwied ma jaħdimx sew kif suppost (tibdil fl-enżimi tal-fwied)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Glubrava

Żomm din il-medicina fejn ma ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew fuq il-folja wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Glubrava

- Is-sustanzi attivi huma pioglitazone u metformin idrokloridu. Kull pillola fiha 15 mg ta' pioglitazone (bħala idrokloridu) u 850 mg metformin idrokloridu.
- Is-sustanzi l-oħra huma mikrokristallina ċellulosi, povidone (K 30), croscarmellose sodium magnesium stearate, ipromellosi, macrogol 8000, talc u titanium dioxide (E171).

Kif jidher Glubrava u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma (pilloli) bojod għal abjad maħmuġ, oblung, bbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mmarkati b'15/850' fuq naħa u b'4833M' fuq in-naħa l-oħra. Huma disponibbli f'pakketti bil-folji tal-aluminju/aluminju ta' 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 jew 180 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Takeda Pharma A/S,
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka.

Manifattur:

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>