

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Glubrava 15 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, oblongos, revestidos por película, marcados com '15 / 850' numa das faces e com '4833M' na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Glubrava é indicado como tratamento de segunda linha de doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, particularmente doentes com excesso de peso, que não conseguem atingir um controlo da glicemia suficiente com doses orais máximas toleradas de metformina isolada.

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequação da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA<sub>1C</sub> diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada, a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Adultos com função renal normal (TFG  $\geq$  90 ml/min)*

A dose recomendada de Glubrava é de 30 mg/dia de pioglitazona e 1700 mg/dia de cloridrato de metformina (esta dose é obtida com um comprimido de Glubrava 15 mg/850 mg, duas vezes por dia).

Antes de o doente iniciar o tratamento com Glubrava, poderá considerar-se o escalonamento da dose com pioglitazona (em adição à dose ótima de metformina).

Quando clinicamente apropriado, poderá ser considerada a alteração direta de metformina em monoterapia para Glubrava.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Como a metformina é excretada por via renal e os doentes idosos têm tendência para terem a função renal diminuída, a função renal deverá ser monitorizada regularmente em doentes idosos a tomar Glubrava (ver secções 4.3 e 4.4).

Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose de forma progressiva, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

#### *Compromisso renal*

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2 a 3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG < 60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Glubrava, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

TFG ml/min	Metformina	Pioglitazona
60-89	A dose máxima diária é de 3.000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	Não é necessário ajuste de dose. A dose diária máxima recomendada é de 45 mg.
45-59	A dose máxima diária é de 2.000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
30-44	A dose máxima diária é de 1.000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
< 30	A metformina está contraindicada.	

#### *Compromisso hepático*

Glubrava não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3 e 4.4).

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Glubrava em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água. Tomar Glubrava durante ou logo após a refeição poderá reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina.

### **4.3 Contraindicações**

Glubrava é contraindicado em doentes com:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Insuficiência cardíaca, ou história de insuficiência cardíaca (estádios NYHA I a IV)
- Cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga

- Hematúria macroscópica não investigada
- Doença crónica ou aguda que possa causar hipóxia tecidual tal como insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque
- Compromisso hepático
- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
- Pré-coma diabético
- Insuficiência renal aguda (TFG < 30 ml/min)
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, como:
  - Desidratação
  - Infecção grave
  - Choque
- Administração intravascular de agentes de contraste iodados (ver secção 4.4)
- Amamentação (ver secção 4.6)

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Não existe experiência clínica com pioglitazona na combinação tripla com outros medicamentos antidiabéticos orais.

##### Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a Glubrava deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar Glubrava e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue (< 7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

##### Função renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. A metformina está contraindicada em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal, ver secção 4.3.

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Deverão ser tomadas precauções especiais em situações em que poderá ocorrer insuficiência da função renal, por exemplo, no início de terapêutica anti-hipertensiva ou com diuréticos e no início do tratamento com um AINE.

## Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de fluidos, o que pode exacerbar ou precipitar insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (p. ex. enfarte de miocárdio anterior ou doença arterial coronária sintomática ou em idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar depois a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para detecção de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso ou edema principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca, notificados após a comercialização, quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com uma história de insuficiência cardíaca. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas a retenção de fluidos, a administração concomitante de insulina e Glubrava pode aumentar o risco de edema. Foram também notificados após a comercialização casos de edema periférico e insuficiência cardíaca, em doentes a utilizar concomitantemente pioglitazona e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da COX-2. Glubrava deve ser interrompido se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

Foi efetuado um estudo para avaliar as consequências cardiovasculares com pioglitazona em doentes com menos de 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente. Às terapêuticas antidiabética e cardiovascular existentes, adicionou-se pioglitazona ou placebo durante um período de 3,5 anos. Este ensaio mostrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, sem acarretar contudo um aumento da mortalidade.

## Idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

## Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%) Taxa de Risco (TR) = 2,64 (95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, p = 0,029). Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, foi inferior a um ano, o número de casos ocorridos foi de 7 (0,06%) com pioglitazona e 2 (0,02%) nos grupos controlo. Estudos epidemiológicos sugeriram também sugerem um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, embora nem todos os estudos tenham identificado um aumento estatisticamente significativo do risco.

Os fatores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, p. ex. ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematúria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o seu médico se desenvolverem hematúria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

### Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização foram notificados casos raros de enzimas hepáticas elevadas e de disfunção hepatocelular com a pioglitazona (ver secção 4.8). Embora em casos muito raros, tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal.

Recomenda-se assim, que os doentes tratados com Glubrava façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com Glubrava em todos os doentes. A terapêutica com Glubrava não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados ( $ALT > 2,5 \times$  o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com Glubrava, recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para  $3 \times$  o limite superior do normal durante a terapêutica com Glubrava, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais depressa possível. Se os níveis de ALT permanecerem  $> 3 \times$  o limite superior normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vómitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com Glubrava deve ser baseada na avaliação clínica consoante os resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

### Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona houve evidência de aumento de peso dependente da dose, que pode dever-se a uma acumulação de gordura e nalguns casos estar associado a retenção de fluidos. Nalguns casos, o aumento de peso pode ser sintoma de insuficiência cardíaca, devendo, por isso o peso ser vigiado regularmente.

### Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução dos valores médios de hemoglobina (4% de redução relativa) e do hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3-4% e hematócrito 3,6-4,1% de reduções relativas) em ensaios comparativos e controlados com pioglitazona.

### Hipoglicemia

Os doentes a tomarem pioglitazona em terapêutica oral dupla com uma sulfonilureia podem estar em risco de hipoglicemia relacionada com a dose e pode ser necessário reduzir a dose de sulfonilureia.

### Afeções oculares

As notificações pós-comercialização de desencadeamento ou agravamento de edema macular diabético com diminuição da acuidade visual foram relatados com as tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico em simultâneo. Não é claro se existe ou não uma associação direta entre a pioglitazona e o edema macular mas o médico prescriptor deve ter em atenção a possibilidade de ocorrência de edema macular no caso de os doentes comunicarem perturbações na acuidade visual; deve considerar-se um exame oftalmológico adequado.

### Cirurgia

Como Glubrava contém cloridrato de metformina, deve ser interrompido aquando da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a

cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

#### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Glubrava deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.

#### Síndrome de ovário poliquístico

Como consequência da ação aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem estar em risco de engravidar. As doentes devem ser avisadas do risco de engravidar e se uma doente pretender engravidar ou ficar grávida o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

#### Outros

Numa análise efetuada relativamente a reações adversas de fraturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados, com dupla ocultação, observou-se um aumento da incidência de fraturas ósseas nas mulheres (ver secção 4.8).

A incidência de fraturas calculada foi de 1,9 fraturas por cada 100 doentes num ano em mulheres tratadas com pioglitazona e de 1,1 fraturas por cada 100 doentes num ano em mulheres tratadas com comparador. O excesso de risco de fraturas observado para as mulheres a tomarem pioglitazona neste conjunto de dados é, por isso, de 0,8 fraturas por 100 doentes num ano de utilização.

Alguns estudos epidemiológicos indicaram um elevado risco de fratura semelhante em homens e mulheres. O risco de fraturas deve ser considerado no acompanhamento a longo prazo de doentes tratados com pioglitazona (ver secção 4.8).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p.ex. gemfibrozil) ou indutores (p.ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não existem estudos formais de interação para Glubrava. Os parágrafos seguintes refletem a informação disponível acerca das substâncias ativas individualmente (pioglitazona e metformina).

#### Pioglitazona

Foi notificado que a administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) resultou num aumento de 3 vezes na AUC da pioglitazona. Dado que existe um potencial aumento do risco de acontecimentos adversos dose-dependentes, poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando o gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A administração concomitante de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser

aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

Os glucocorticoides (administrados por via sistémica ou local), agonistas  $\beta$ -2 e diuréticos, têm uma atividade hiperglicemiante intrínseca. O doente deverá ser informado e realizada uma monitorização da glicemia mais frequente, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose do medicamento anti-hiperglicémico deverá ser ajustada durante a terapêutica com o outro medicamento e durante a sua descontinuação.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) poderão diminuir os níveis de glucose no sangue. Se necessário, a dose do medicamento anti-hiperglicémico deverá ser ajustada durante a terapêutica com o outro medicamento e durante a sua descontinuação.

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não possui efeitos relevantes quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. Os estudos efetuados no ser humano não sugerem indução do citocromo indutível principal P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se preveem interações com substâncias metabolizadas por estas enzimas como por exemplo contraceptivos orais, ciclosporina, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMG-CoA reductase.

### Metformina

#### Utilização concomitante não recomendada

##### *Álcool*

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

##### *Agentes de contraste iodados*

A utilização de Glubrava tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.

##### *Associações que requerem precauções de utilização*

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a Glubrava, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Os medicamentos catiónicos que são eliminados através de secreção tubular renal (como por exemplo a cimetidina) podem interagir com a metformina ao competir pelos sistemas de transporte tubular renais. Um estudo conduzido em sete voluntários saudáveis normais mostrou que a cimetidina, administrada na dosagem de 400 mg duas vezes ao dia, aumentava a exposição sistémica da metformina (AUC) em 50% e a  $C_{max}$  em 81%. Por essa razão, devem considerar-se a monitorização cuidadosa do controlo da glicemia, o ajuste das doses dentro da posologia recomendada e as alterações no tratamento da diabetes nos casos em que sejam administrados medicamentos catiónicos que sejam eliminados por secreção tubular renal.



## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e em mulheres.

Glubrava não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Se uma doente desejar engravidar, o tratamento com Glubrava deverá ser descontinuado.

### Gravidez

#### *Pioglitazona*

Não existem dados humanos suficientes sobre a utilização de pioglitazona em mulheres grávidas. Os estudos de pioglitazona em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

#### *Metformina*

A quantidade de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais não revelaram efeitos teratogénicos ou não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Glubrava não deve ser utilizado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez, o tratamento com Glubrava deverá ser descontinuado.

### Amamentação

Desconhece-se se a pioglitazona e a metformina são excretadas no leite humano. Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de pioglitazona e metformina no leite de ratos fêmeas em fase de aleitamento (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Glubrava é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

### Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em animais com pioglitazona não houve efeito no índice de ejaculação, fecundação ou na fertilidade.

A fertilidade de ratos machos ou fêmeas não foi afetada pela metformina quando administrada em doses tão elevadas como 600 mg/kg/dia, que é aproximadamente três vezes a dose diária humana máxima recomendada, com base nas comparações de área de superfície corporal.

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A influência de Glubrava sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é nula ou desprezável. Contudo, os doentes que notifiquem perturbação visual devem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

Foram realizados ensaios clínicos com comprimidos de Glubrava, e com pioglitazona e metformina administrados concomitantemente (ver secção 5.1). Podem ocorrer, no início do tratamento, dor abdominal, diarreia, perda de apetite, náuseas e vômitos, estas reações são muito frequentes mas normalmente desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. A acidose láctica é uma reação grave que pode ocorrer muito raramente ( $< 1/10.000$ ) (ver secção 4.4) e outras reações como fraturas ósseas, aumento de peso e edema podem ocorrer frequentemente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) (ver secção 4.4).

## Lista tabular de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos duplamente cegos e na experiência pós-comercialização são apresentadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem de incidência decrescente seguida de ordem de gravidade decrescente.

Reação adversa	Frequência das reações adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Glubrava
<b>Infeções e infestações</b>			
infecção do trato respiratório superior	frequentes		frequentes
sinusite	pouco frequentes		pouco frequentes
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)</b>			
cancro da bexiga	pouco frequentes		pouco frequentes
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
anemia			frequentes
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
hipersensibilidade e reações alérgicas <sup>1</sup>	desconhecida		desconhecida
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
diminuição da absorção de vitamina B12 <sup>2</sup>		muito raros	muito raros
acidose láctica		muito raros	muito raros
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
hipoestesia	frequentes		frequentes
insónia	pouco frequentes		pouco frequentes
cefaleia			frequentes
alteração do paladar		frequentes	frequentes
<b>Afeções oculares</b>			
perturbação visual <sup>3</sup>	frequentes		frequentes
edema macular	desconhecida		desconhecida
<b>Doenças gastrointestinais<sup>4</sup></b>			
dor abdominal		muito frequentes	muito frequentes

Reação adversa	Frequência das reações adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Glubrava
diarreia		muito frequentes	muito frequentes
flatulência			pouco frequentes
perda de apetite		muito frequentes	muito frequentes
náuseas		muito frequentes	muito frequentes
vômitos		muito frequentes	muito frequentes
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
hepatite <sup>5</sup>		desconhecida	desconhecida
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
eritema		muito raros	muito raros
prurido		muito raros	muito raros
urticária		muito raros	muito raros
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
fratura óssea <sup>6</sup>	frequentes		frequentes
artralgia			frequentes
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
hematúria			frequentes
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			
disfunção erétil			frequentes
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
edema <sup>7</sup>			frequentes
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
aumento de peso <sup>8</sup>	frequentes		frequentes
alanina aminotransferase aumentada <sup>9</sup>	desconhecida		desconhecida
testes da função hepática anómalos <sup>5</sup>		desconhecida	desconhecida

#### Descrição das reações adversas assinaladas

<sup>1</sup> Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade em doentes tratados com pioglitazona após a comercialização. Estas reações incluem anafilaxia, angioedema e urticária.

<sup>2</sup> O tratamento a longo prazo com metformina tem sido associado com uma diminuição da absorção de vitamina B12 com diminuição dos níveis séricos. A consideração desta etiologia recomenda-se se o doente apresentar anemia megaloplástica.

<sup>3</sup> Foram notificadas alterações da visão principalmente no princípio do tratamento, relacionadas com alterações na glicemia resultantes de alteração temporária na turgescência e no índice de refração do

cristalino.

<sup>4</sup> As perturbações gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maior parte dos casos.

<sup>5</sup> Notificações isoladas: anormalidades nos testes da função hepática ou hepatite, resolvidos com a suspensão da metformina.

<sup>6</sup> Foi efetuada uma análise relativa aos acontecimentos adversos notificados de fraturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos aleatorizados, controlados com o comparador, com dupla ocultação, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com o comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) *versus* o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) *versus* o comparador (1,5%). No estudo PROactive de 3,5 anos, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturas por 100 doentes-ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fracturas por 100 doentes-ano) de doentes do sexo feminino tratadas com o comparador. O risco excessivo de fraturas observado neste estudo para mulheres a tomar pioglitazona é, portanto, 0,5 fraturas por 100 doentes-ano em utilização. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) *versus* o comparador (2,1%). Após a comercialização, foram notificados casos de fraturas ósseas em doentes de ambos os sexos, masculino e feminino (ver secção 4.4).

<sup>7</sup> Em ensaios controlados com comparador ativo, foi notificado edema em 6,3% dos doentes tratados com metformina e pioglitazona, enquanto a adição de sulfonilureia ao tratamento com metformina resultou em edema em 2,2% dos doentes. As comunicações de edema foram geralmente de ligeiras a moderadas e habitualmente não obrigaram a suspender o tratamento.

<sup>8</sup> Em ensaios clínicos controlados com comparador ativo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Em ensaios clínicos de combinação a pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano.

<sup>9</sup> Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT superior a três vezes o limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao verificado nos grupos comparadores com metformina ou com sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona.

Em ensaios clínicos controlados, a incidência de ocorrências de insuficiência cardíaca em doentes tratados com pioglitazona foi a mesma que nos grupos de doentes tratados com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada em terapêutica de combinação com insulina. Num ensaio em doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando se adicionou a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste estudo. Neste estudo em doentes que receberam pioglitazona e insulina, foi observada uma maior percentagem de doentes com insuficiência cardíaca nos doentes com idade  $\geq 65$  anos, em comparação com os de idade inferior a 65 anos (9,7% em comparação com 4,0%). Em doentes a tomar insulina sem pioglitazona, a incidência de insuficiência cardíaca foi de 8,2% nos doentes  $\geq 65$  anos, em comparação a 4,0% em doentes com menos de 65 anos. Foi notificada insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, e mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema**

nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, houve doentes que tomaram doses elevadas de pioglitazona superiores à dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Uma elevada sobredosagem com metformina (ou fatores de risco de acidose láctica coexistentes) poderá conduzir à acidose láctica que é uma situação de emergência médica que tem de ser tratada a nível hospitalar.

A hemodiálise é o método mais eficaz para remoção de lactato e metformina.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia, código ATC: A10BD05.

Glubrava combina duas substâncias ativas anti-hiperglicémicas com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo da glicemia de doentes com diabetes mellitus tipo 2: pioglitazona, membro da classe das tiazolidinedionas e cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas. As tiazolidinedionas atuam principalmente por redução da resistência à insulina, enquanto as biguanidas atuam principalmente por diminuição da produção de glucose hepática endógena.

#### Associação de pioglitazona e metformina

O comprimido com associação fixa de 15 mg de pioglitazona/ 850 mg de metformina duas vezes ao dia (N = 201), 15 mg de pioglitazona duas vezes ao dia (N = 189), e metformina 850 mg duas vezes ao dia (N = 210) foram avaliados em doentes com diabetes mellitus tipo 2 com um valor médio de HbA<sub>1c</sub> em condições basais de 9,5% num estudo de grupo paralelo, aleatorizado e duplamente cego. Os medicamentos anti-diabéticos anteriores foram suspensos 12 semanas antes da medição dos valores basais. Após 24 semanas de tratamento, o resultado primário da variação média da linha basal da HbA<sub>1c</sub> foi de -1,83% nos grupos de associação *versus* -0,96% no grupo com pioglitazona ( $p < 0,0001$ ) e -0,99% no grupo com metformina ( $p < 0,0001$ ).

O perfil de segurança observado neste estudo evidenciou os efeitos secundários conhecidos das substâncias em separado, e não sugeriu quaisquer novas questões de segurança.

#### Pioglitazona

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece atuar através da ativação de recetores nucleares específicos (gama recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e do músculo-esquelético em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glicose e aumenta a eliminação periférica de glicose no caso de resistência à insulina.

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum. Um ensaio clínico com pioglitazona *versus* gliclazida em monoterapia, foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo

aparecimento de  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até ao fracasso do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) manteve-se em 69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida quando adicionadas à metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de  $HbA_{1c}$ , foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de  $HbA_{1c}$  durante o segundo ano, foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado com placebo, doentes com controlo da glicemia inadequado apesar dum período de otimização de três meses com insulina, foram aleatorizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da  $HbA_{1c}$  de 0,45% comparativamente com os que continuaram a tomar unicamente insulina e uma redução na dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou, de modo consistente, uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi avaliado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. À pioglitazona foi associado um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações similares na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas de uma melhoria de sensibilidade à insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas reduções do total de triglicéridos no plasma e de ácidos gordos livres e aumento nos níveis de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente significativo dos níveis de colesterol LDL. Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclamida.

No ensaio cardiovascular PROactive, 5.238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente foram aleatorizados para pioglitazona ou placebo em adição a terapêutica antidiabética e cardiovascular existente durante até 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos; a duração média da diabetes era 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. A fim de serem elegíveis, os doentes tinham que ter tido uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com *bypass* arterial coronário, síndrome coronária aguda, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do ensaio tinha, pelo menos, duas histórias cardiovasculares como critério de entrada. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicamentos cardiovasculares (beta bloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, estatinas, fibratos).

Apesar do ensaio ter falhado no que diz respeito ao objetivo primário, que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação major dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações cardiovasculares a longo prazo, no que diz respeito ao uso de pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

### Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes, diminuindo tanto a glucose plasmática basal como a pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina, não originando hipoglicemia.

A metformina poderá atuar por via de três mecanismos:

- redução da produção de glucose hepática, inibindo a gluconeogénese e glicogénólise
- no músculo, por aumento moderado da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glucose periférica
- atrasando a absorção intestinal da glucose.

Ao atuar na glicogénio-sintetase, a metformina estimula a síntese intracelular de glicogénio. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de glucose de membrana (GLUT-1 e GLUT-4).

Independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina tem efeitos favoráveis no metabolismo lipídico em seres humanos. Estudos clínicos controlados a médio e longo prazo com doses terapêuticas demonstraram que a metformina reduz os níveis de colesterol total, LDLc e triglicéridos.

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes mellitus tipo 2. A análise dos resultados dos doentes com excesso de peso tratados com metformina após fracasso de dieta isolada demonstrou:

- redução significativa do risco absoluto de complicações relacionadas com a diabetes no grupo metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-ano) em comparação com dieta isolada (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p = 0,0023$ , e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-ano),  $p = 0,0034$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade associada à diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isolada 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-ano,  $p = 0,017$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade: metformina 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p = 0,011$ ), e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p = 0,021$ )
- redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isoladamente 18 acontecimentos/1.000 doentes-ano ( $p = 0,01$ ).

### População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Glubrava em todos os subgrupos da população pediátrica da diabetes mellitus Tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Glubrava

Os estudos de bioequivalência em voluntários saudáveis mostraram que Glubrava é bioequivalente à administração de pioglitazona e metformina administradas como comprimidos separados.

Os alimentos não provocaram nenhum efeito na AUC e  $C_{max}$  da pioglitazona quando Glubrava foi administrado a voluntários saudáveis. No entanto, no caso da metformina, após a ingestão de alimentos, a AUC e  $C_{max}$  médias foram menores (13% e 28% respectivamente). O  $t_{max}$  foi atrasado pelos alimentos em cerca de 1,9 h para a pioglitazona e em 0,8 h para a metformina.

Os parágrafos seguintes refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas de Glubrava individualmente.

### Pioglitazona

#### *Absorção*

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2 e 60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 7 dias. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

#### *Distribuição*

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 L/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos ativos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

#### *Biotransformação*

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau. Três dos seis metabolitos identificados são ativos (M-II, M-III e M-IV). Quando a atividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base, a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis do P450 no ser humano, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respetivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

#### *Eliminação*

Após administração oral de pioglitazona marcada radioativamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detetar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semivida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respetivo total de metabolitos ativos 16 a 23 horas.



### *Linearidade/não linearidade*

Os estudos de dose única demonstram linearidade da farmacocinética no intervalo de doses terapêuticas.

### *Idosos*

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com 65 anos ou mais de idade e nos indivíduos jovens.

### *Doentes com compromisso renal*

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respetivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

### *Doentes com compromisso hepático*

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fração superior de pioglitazona não ligada.

## Metformina

### *Absorção*

Após administração de uma dose oral de metformina, a  $t_{max}$  foi atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de metformina é aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após administração de uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas de dosagem habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em 24-48 h e são geralmente menores que 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo em doses máximas.

Os alimentos diminuem a extensão e atrasam ligeiramente a absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, foi observado um pico de concentração plasmática 40% menor, uma diminuição de 25% na AUC e um prolongamento de 35 min no tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática. É desconhecida a relevância clínica desta diminuição.

### *Distribuição*

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O  $V_d$  médio situou-se entre 63-276 L.

### *Biotransformação*

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos em seres humanos.

### *Eliminação*

A depuração renal da metformina é  $> 400$  ml/min, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h. Quando existe insuficiência da função renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e assim a semivida é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

### *Linearidade/não linearidade*

Após administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não linear.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de Glubrava. Os dados seguintes referem-se aos estudos realizados com pioglitazona e metformina individualmente.

#### Pioglitazona

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas  $\leq$  a 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à ação da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

#### Metformina

Os dados não clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Povidona (K30)

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio.

#### Revestimento

Hipromelose

Macrogol 8000

Talco

Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio.

Embalagens de 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 e 180 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dinamarca

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 11 de dezembro de 2007  
Data da última renovação: 10 de novembro de 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irlanda

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista e quaisquer atualizações subsequentes encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Glubrava 15 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
pioglitazona/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

56 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

180 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Glubrava 15 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Glubrava 15 mg/850 mg comprimidos

pioglitazona/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda (logotipo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO:**

Seg. 1                      Seg. 2

Ter. 1                      Ter. 2

Qua. 1                     Qua. 2

Qui. 1                     Qui. 2

Sex. 1                     Sex. 2

Sáb. 1                    Sáb. 2

Dom. 1                    Dom. 2

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Glubrava 15 mg/850 mg comprimidos revestidos por película pioglitazona/cloridrato de metformina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Glubrava e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Glubrava
3. Como tomar Glubrava
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Glubrava
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Glubrava e para que é utilizado**

Glubrava contém pioglitazona e metformina que são medicamentos antidiabéticos, utilizados para controlar o nível de açúcar no sangue.

É usado em adultos para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não insulino-dependente) quando o tratamento com metformina isolada não é suficiente. Esta diabetes tipo 2 desenvolve-se normalmente na fase adulta, geralmente como resultado do excesso de peso numa pessoa e quando o organismo ou não produz insulina suficiente (hormona que controla os níveis de açúcar no sangue) ou não consegue usar eficazmente a insulina produzida.

Glubrava ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando sofrer de diabetes tipo 2, ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz. Se 3 a 6 meses após começar a tomar Glubrava o controlo do seu açúcar não tiver melhorado, o medicamento deve ser descontinuado.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Glubrava**

##### **Não tome Glubrava**

- se tem alergia à pioglitazona, metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem ou já tiver tido insuficiência cardíaca.
- se tiver tido um ataque cardíaco recentemente, tiver problemas circulatorios graves, incluindo choque, ou dificuldades respiratórias.
- se tem uma doença no fígado.
- se bebe quantidades excessivas de álcool (todos os dias ou apenas ocasionalmente).
- se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver secção “Risco de acidose láctica”) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar;

- se tem ou já tiver tido cancro da bexiga.
- se tem sangue na urina sem que o seu médico tenha disso conhecimento.
- se tem função renal gravemente reduzida;
- se tem uma infeção grave ou se está desidratado.
- se efetuar um raio-X com um corante injetável, fale com o seu médico, pois deve parar de tomar Glubrava durante um certo período de tempo antes e depois do exame.
- se está a amamentar.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Glubrava (ver também a secção 4).

- se tem um problema de coração. Alguns doentes com longa história de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca ou que já tiveram um acidente vascular cerebral que foram tratados com pioglitazona e insulina em conjunto, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, um aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).
- se retém água (retenção de líquidos) ou se tem problemas de insuficiência cardíaca, em particular se tiver mais de 75 anos. Se tomar medicamentos anti-inflamatórios que também podem causar retenção de líquidos e inchaço, deve também informar o seu médico.
- se tem um tipo especial de doença ocular devido à diabetes chamada edema macular (inchaço da parte de trás do olho), fale com o seu médico se notar alguma alteração na sua visão.
- se tem quistos nos ovários (síndrome de ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular novamente quando toma Glubrava. Se esta situação se aplica a si, utilize um método contraceutivo adequado para evitar uma gravidez não planeada.
- se tem um problema de fígado. Antes de tomar Glubrava deverá realizar análises ao sangue para saber se o seu fígado está a funcionar bem. Esta análise deve ser realizada periodicamente. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sintomas que sugiram um problema no fígado (como sentir-se enjoado inexplicavelmente, vômitos, dores de estômago, cansaço, perda de apetite e/ou urina de cor escura) pois o funcionamento do seu fígado terá de ser avaliado.

Poderá também apresentar uma redução da contagem de glóbulos vermelhos (anemia).

O seu médico poderá solicitar-lhe que faça análises de sangue para controlar os seus níveis de glóbulos vermelhos e a função hepática.

### **Risco de acidose láctica**

Glubrava pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração). Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Glubrava durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação** (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

**Pare de tomar Glubrava e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica**, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Durante o tratamento com Glubrava, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Glubrava durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Glubrava.

### **Hipoglicemia**

Se toma Glubrava com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar no sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicemia). Se tiver sintomas de hipoglicemia, como fraqueza, tonturas, aumento da transpiração, batimento cardíaco rápido, distúrbios da visão ou dificuldade de concentração, deve ingerir um pouco de açúcar para aumentar seu nível de açúcar no sangue novamente. Consulte seu médico ou farmacêutico para obter mais informações se não tiver certeza de que irá reconhecer estes sintomas. Recomenda-se que tenha consigo alguns pacotes de açúcar, doces, bolachas ou sumo de fruta açucarado. O nível de açúcar no seu sangue ou urina deve ser verificado regularmente.

### **Fraturas ósseas**

Verificou-se um maior número de fraturas ósseas nos doentes, particularmente nas mulheres, a tomar pioglitazona. O seu médico terá isto em atenção quando tratar da sua diabetes.

### **Crianças e adolescentes**

A utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

### **Outros medicamentos e Glubrava**

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Glubrava antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Glubrava.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dose de Glubrava. Isto porque certos medicamentos podem enfraquecer ou potenciar o efeito de Glubrava no nível de açúcar no seu sangue.

Os medicamentos seguintes podem aumentar o efeito de redução do açúcar no sangue de Glubrava. Isto pode conduzir a um risco de hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue):

- gemfibrozil (para baixar o nível elevado de colesterol)
- inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e antagonistas do recetor da angiotensina II (para tratar a tensão arterial elevada)
- cimetidina (para reduzir o ácido no estômago)

Os medicamentos seguintes podem diminuir o efeito de redução do açúcar no sangue de Glubrava. Isto pode conduzir a um risco de hiperglicemia (nível elevado de açúcar no sangue):

- rifampicina (para tratar tuberculose e outras infeções)
- glucocorticoides (para tratar alergias e a inflamação)
- agonistas beta-2 (para tratar a asma)
- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos, para tratar a tensão arterial elevada)

Outros:

Medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)



### **Glubrava com álcool**

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Glubrava, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver a secção “Risco de acidose láctica”).

### **Gravidez e amamentação**

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico. Não deve utilizar este medicamento se estiver grávida. Se desejar engravidar, o seu médico irá aconselhá-la a deixar de tomar este medicamento.
- não tome este medicamento se está a amamentar ou se planeia amamentar o seu bebé (ver a secção “Não tome Glubrava”).

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento não afetará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas tenha cuidado se tiver alterações na sua visão.

### **Glubrava contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

## **3. Como tomar Glubrava**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido tomado duas vezes ao dia. Se necessário, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar uma dose diferente. Se tiver uma função renal diminuída, o seu médico pode receitar-lhe uma dose menor, que pode ter de ser administrada sob a forma de comprimidos separados de pioglitazona e metformina.

Deve engolir os comprimidos com um copo de água. Pode tomar os comprimidos com os alimentos ou logo após as refeições para diminuir a probabilidade de desconforto no estômago.

Se estiver a fazer uma dieta especial para a diabetes, deve continuar enquanto estiver a tomar Glubrava.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares; se aumentar de peso, informe o seu médico.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise de sangue periodicamente durante o tratamento com Glubrava. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente. Pelo menos uma vez ao ano (mais frequentemente se for idoso ou tiver problemas renais) o seu médico irá verificar se os seus rins estão a funcionar normalmente.

### **Se tomar mais Glubrava do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com um médico ou farmacêutico. O seu açúcar no sangue poderá descer abaixo do nível normal e poderá ser aumentado tomando açúcar. Recomenda-se por isso que tenha consigo pacotes de açúcar, rebuçados, biscoitos ou sumos de fruta açucarados.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Glubrava**

Tome Glubrava diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, não tome a dose esquecida e continue normalmente a tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Glubrava**

Glubrava deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar Glubrava, o açúcar no seu sangue pode subir. Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Em particular, os doentes têm manifestado os seguintes efeitos indesejáveis graves:

Glubrava pode causar um efeito indesejável muito raro (pode afetar até 1 em 10 000 pessoas), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar Glubrava e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar coma.

Cancro da bexiga tem sido pouco frequentemente (pode afetar até 1 em 100 pessoas) observado em doentes a tomar Glubrava. Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

Observou-se também frequentemente (pode afetar até 1 em 10 pessoas) inchaço localizado (edema) em doentes a tomar Glubrava em combinação com insulina. Se tiver este efeito indesejável, informe o seu médico assim que possível.

Têm sido frequentemente notificadas fraturas ósseas (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes do sexo feminino que tomam Glubrava e também têm sido relatados casos em doentes do sexo masculino a tomar Glubrava (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Se tiver este efeito indesejável, informe o seu médico assim que possível.

Foram também notificados casos de visão turva devido a inchaço (ou fluido) na parte de trás do olho (edema macular) em doentes a tomar Glubrava (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Se tiver este sintoma pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível. Igualmente, se já apresentar visão turva e este sintoma se agravar, informe o seu médico assim que possível.

Foram notificadas reações alérgicas com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) em doentes a tomar Glubrava. Se apresentar uma reação alérgica grave, incluindo urticária e inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta que possa causar dificuldade em respirar ou engolir pare de tomar este medicamento e consulte o seu médico imediatamente.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram sentidos por alguns doentes que tomaram Glubrava

Muito frequentes (podem afetar mais que 1 em 10 pessoas)

- dores de estômago
- sentir-se enjoado (náuseas)
- vômitos
- diarreia
- perda de apetite

Frequentes

- aumento de peso

- dor de cabeça
- infecções respiratórias
- perturbações da visão
- dor nas articulações
- impotência
- sangue na urina
- redução da contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- adormecimento
- perturbação do sabor

#### Pouco frequentes

- inflamação dos seios perinasais (sinusite)
- gases intestinais
- dificuldade em dormir (insónia)

#### Muito raros

- redução na quantidade de vitamina B<sub>12</sub> no sangue
- vermelhidão da pele
- comichão na pele
- erupção e comichão na pele (urticária)

#### Desconhecida

- inflamação do fígado (hepatite).
- o fígado não funciona adequadamente (alteração nas enzimas hepáticas).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Glubrava**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Glubrava**

- As substâncias ativas são pioglitazona e cloridrato de metformina. Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, povidona (K30), croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 8000, talco e dióxido de titânio (E171).

### **Qual o aspeto de Glubrava e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película (comprimidos) são brancos a esbranquiçados, oblongos, convexos, gravados com '15 / 850' numa das faces e '4833M' na outra face. São fornecidos em embalagens de blister alumínio/alumínio com 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ou 180 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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

### **Fabricante:**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.