

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Glubrava 15 mg/850 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato) e 850 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, oblunghe, rivestite con film, con impresso '15 / 850' su un lato e '4833M' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glubrava è indicato nel trattamento di seconda linea di pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2, in particolare nei pazienti in sovrappeso che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.

Dopo l'inizio della terapia con pioglitazone, i pazienti devono essere ricontrollati dopo 3-6 mesi per verificare l'adeguatezza della risposta al trattamento (ad esempio, la riduzione della emoglobina glicata HbA_{1c}). Nei pazienti che non rispondono adeguatamente, il trattamento con pioglitazone deve essere interrotto. Alla luce dei potenziali rischi di una terapia prolungata, i prescrittori devono confermare, in occasione delle visite successive, che i benefici del trattamento con pioglitazone siano mantenuti (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con normale funzione renale (GFR \geq 90 mL/min)

La dose raccomandata di Glubrava è di 30 mg/die di pioglitazone più 1.700 mg/die di metformina cloridrato (questa dose viene raggiunta con l'assunzione di una compressa di Glubrava 15 mg/850 mg due volte al giorno).

Deve essere presa in considerazione la titolazione della dose di pioglitazone (aggiunto alla dose ottimale di metformina) prima che il paziente passi al trattamento con Glubrava.

Qualora sia clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione direttamente il trasferimento dalla monoterapia con metformina al trattamento con Glubrava.

Popolazioni speciali

Anziani

La funzione renale di pazienti anziani che assumono Glubrava deve essere controllata regolarmente in quanto la metformina è escreta per via renale, ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una ridotta funzione renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I medici devono iniziare il trattamento con la dose più bassa disponibile ed aumentarla gradualmente, in particolare quando pioglitazone viene utilizzato in associazione con insulina (vedere paragrafo 4.4 Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca).

Insufficienza renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina è preferibile che venga suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con GFR < 60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Glubrava, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

GFR mL/min	Metformina	Pioglitazone
60-89	La massima dose giornaliera è 3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	Nessun aggiustamento della dose La dose giornaliera massima è 45 mg.
45-59	La massima dose giornaliera è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	
< 30	Metformina è controindicata.	

Insufficienza epatica

Glubrava non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Glubrava nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un bicchiere d'acqua. Assumere Glubrava con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati alla metformina.

4.3 Controindicazioni

Glubrava è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (classi NYHA da I a IV)

- Carcinoma della vescica in fase attiva o anamnesi positiva per carcinoma della vescica
- Ematuria macroscopica di natura non accertata
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come insufficienza cardiaca o respiratoria, infarto del miocardio recente, shock
- Insufficienza epatica
- Intossicazione alcolica acuta, alcolismo
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica)
- Pre-coma diabetico
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min)
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale come:
 - Disidratazione
 - Infezione grave
 - Shock
- Somministrazione intravasale di mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4)
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non esiste esperienza clinica con pioglitazone in triplice associazione con altri prodotti medicinali anti-diabetici orali.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi.

L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di Glubrava deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antipertensivi, diuretici e farmaci anti-infiammatori non steroidei [FANS]) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di Glubrava e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. La metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

Una diminuita funzione renale nei pazienti anziani è frequente e asintomatica. Si deve prestare particolare cautela in situazioni in cui la funzione renale può divenire insufficiente, per esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia diuretica e quando si inizia un trattamento con un FANS.

Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio, malattia coronarica sintomatica o anziani), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema; in particolare quelli con una ridotta riserva cardiaca. Durante la commercializzazione sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in associazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. Poiché sia insulina che pioglitazone causano ritenzione idrica, la co-somministrazione di insulina e Glubrava può aumentare il rischio di edema. Durante la commercializzazione sono stati riportati anche casi di edema periferico ed insufficienza cardiaca in pazienti con uso concomitante di pioglitazone e farmaci anti-infiammatori non steroidei, compresi gli inibitori selettivi della COX-2. Glubrava deve essere interrotto se si manifesta qualsiasi peggioramento della condizione cardiaca.

Uno studio di outcome cardiovascolare di pioglitazone è stato effettuato in pazienti di età inferiore a 75 anni con diabete mellito di tipo 2 e preesistente malattia macrovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca; tuttavia ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio.

Anziani

L'uso in associazione di pioglitazone ed insulina deve essere valutato con cautela negli anziani, a causa dell'aumento del rischio di insufficienza cardiaca grave.

Alla luce dei rischi correlati all'età (in particolare carcinoma della vescica, fratture ed insufficienza cardiaca) il bilancio tra i rischi ed i benefici deve essere considerato accuratamente negli anziani sia prima che durante il trattamento con pioglitazone.

Carcinoma della vescica

In una metanalisi su studi clinici controllati i casi di carcinoma della vescica sono stati segnalati più frequentemente con pioglitazone (19 casi su 12.506 pazienti, 0,15%) rispetto ai gruppi di controllo (7 casi su 10.212 pazienti, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI; 1,11-6,31; p = 0,029). Dopo avere escluso i pazienti nei quali l'esposizione al medicinale in studio era stata inferiore ad un anno al momento della diagnosi di carcinoma della vescica, i casi relativi a pioglitazone erano 7 (0,06%) mentre quelli relativi ai gruppi di controllo erano 2 (0,02%). Inoltre, studi epidemiologici hanno suggerito un lieve aumento del rischio di carcinoma della vescica nei pazienti diabetici trattati con pioglitazone, sebbene non tutti gli studi abbiano identificato un aumento statisticamente significativo del rischio.

I fattori di rischio per il carcinoma della vescica devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con pioglitazone (i rischi includono l'età, fumo, esposizione ad alcune sostanze usate in ambienti lavorativi o chemioterapici quali ciclofosfamide oppure precedente radioterapia con esposizione dell'area pelvica). Qualunque ematuria macroscopica deve essere indagata prima di iniziare la terapia con pioglitazone.

I pazienti devono consultare immediatamente il proprio medico se durante il trattamento dovessero insorgere sintomi quali ematuria macroscopica, disuria o urgenza della minzione.

Monitoraggio della funzionalità epatica

Durante la commercializzazione raramente sono stati riportati enzimi epatici elevati e disfunzione epatocellulare con pioglitazone (vedere paragrafo 4.8). Sebbene in casi molto rari siano stati riportati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con Glubrava siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con Glubrava in tutti i pazienti. La terapia con Glubrava non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica.

Dopo l'inizio della terapia con Glubrava, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con Glubrava, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta. Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con Glubrava deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, il medicinale deve essere sospeso.

Aumento di peso

Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato aumento di peso dose correlato, che può essere dovuto ad accumulo di adipose e in qualche caso associato a ritenzione idrica. In alcuni casi l'aumento di peso può essere un sintomo di insufficienza cardiaca, quindi il peso deve essere attentamente monitorato.

Ematologia

È stata osservata una lieve riduzione dell'emoglobina media (riduzione relativa del 4%) e dell'ematocrito (riduzione relativa del 4,1%) durante la terapia con pioglitazone, consistente in emodiluizione. Modifiche simili sono state osservate in pazienti trattati con metformina (riduzione relativa dell'emoglobina 3 – 4% e dell'ematocrito 3,6 - 4,1%) in studi comparativi controllati con pioglitazone.

Ipoglicemia

I pazienti che ricevono pioglitazone in duplice terapia orale con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia dose-correlata, e può essere necessaria una riduzione nella dose della sulfonilurea.

Disturbi visivi

Durante la commercializzazione sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra pioglitazone ed edema maculare ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di insorgenza di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare una appropriata visita oculistica.

Chirurgia

Poiché Glubrava contiene metformina cloridrato, la sua assunzione deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati *può* portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La

somministrazione di Glubrava deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

Sindrome dell'ovaio policistico

Come conseguenza dell'aumentata azione dell'insulina, il trattamento con pioglitazone in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico può causare la ripresa dell'ovulazione. Queste pazienti possono essere a rischio di gravidanza. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza e se una paziente desidera intraprendere una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6).

Altro

In un'analisi cumulativa delle reazioni avverse di fratture ossee riportate da studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco è stata osservata un'aumentata incidenza di fratture ossee nelle donne (vedere paragrafo 4.8).

L'incidenza calcolata delle fratture è stata pari a 1,9 fratture per 100 anni-paziente nelle donne trattate con pioglitazone e a 1,1 fratture per 100 anni-paziente nelle donne trattate con un medicinale di confronto. Pertanto l'aumento del rischio di fratture per le donne in questo set di dati relativamente a pioglitazone risulta essere di 0,8 fratture per 100 anni-paziente.

Alcuni studi epidemiologici hanno suggerito un simile aumento del rischio di fratture sia negli uomini che nelle donne. Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nei pazienti trattati con pioglitazone (vedere paragrafo 4.8).

Pioglitazone deve essere usato con cautela durante la co-somministrazione di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) del citocromo P450 2C8. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Si devono considerare l'aggiustamento della dose di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete (vedere paragrafo 4.5)

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione con Glubrava. I dati seguenti riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi (pioglitazone e metformina).

Pioglitazone

La co-somministrazione di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) ha comportato un aumento di 3 volte dell'AUC di pioglitazone. Poiché è possibile un aumento degli eventi avversi dose-correlati, può essere necessario diminuire la dose di pioglitazone quando gemfibrozil è co-somministrato. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di pioglitazone con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha comportato una diminuzione del 54% dell'AUC di pioglitazone. Può essere necessario aumentare la dose di pioglitazone quando la rifampicina è co-somministrata. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4).

I glucocorticoidi (somministrati sia per via sistemica sia per via locale), i beta-2-agonisti, e i diuretici possiedono una intrinseca attività iperglicemizzante. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il controllo della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, la dose del medicinale ipoglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza e al momento della sua interruzione.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, la dose del medicinale ipoglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza e al momento della sua interruzione.

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. Studi condotti sull'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di alcun sottotipo del citocromo P450. Non sono attese interazioni con farmaci metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio antagonisti ed inibitori della HMGCoA reduttasi.

Metformina

Usa concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di Glubrava deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a Glubrava, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

I prodotti medicinali cationici che sono eliminati attraverso la secrezione tubulare renale (ad es. cimetidina) possono dare interazione con la metformina attraverso la competizione su sistemi tubulari renali di trasporto in comune. Uno studio condotto su sette volontari sani ha evidenziato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica alla metformina (AUC) del 50% e la C_{max} dell'81%. Quindi, si devono prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose all'interno della posologia raccomandata e modifiche del trattamento diabetico quando vengono co-somministrati prodotti medicinali cationici che sono eliminati attraverso la secrezione tubulare renale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Glubrava non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza, il trattamento con Glubrava deve essere interrotto.

Gravidanza

Pioglitazone

Non ci sono dati adeguati sull'uomo provenienti dall'uso di pioglitazone in donne in gravidanza. Gli studi con il pioglitazone sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto.

Metformina

I dati relativi all'uso della metformina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non rivelano effetti teratogeni, né indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Glubrava non deve essere usato durante la gravidanza. Se la gravidanza si verifica, il trattamento con Glubrava deve essere interrotto.

Allattamento

Non è noto se pioglitazone e metformina siano escreti nel latte materno. Dati tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di pioglitazone e metformina nel latte di ratti in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Glubrava è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Negli studi sulla fertilità nell'animale con pioglitazone non è stato osservato alcun effetto sulla copulazione, sulla fecondazione o sull'indice di fertilità.

La fertilità nei ratti di sesso maschile o femminile non è stata alterata dalla metformina somministrata a dosi di 600 mg/kg/die, dose che corrisponde a circa tre volte la dose massima giornaliera raccomandata per l'uomo in proporzione alla superficie corporea.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Glubrava non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti che presentano disturbi visivi devono essere prudenti quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Sono stati effettuati studi clinici con Glubrava compresse con la co-somministrazione di pioglitazone e metformina (vedere paragrafo 5.1). All'inizio del trattamento possono manifestarsi dolori addominali, diarrea, perdita di appetito, nausea e vomito. Si tratta di reazioni molto comuni ma che in genere si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. L'acidosi lattica è una reazione grave che può manifestarsi molto raramente ($< 1/10.000$) (vedere paragrafo 4.4) mentre altre reazioni quali fratture ossee, aumento di peso ed edema possono manifestarsi comunemente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in studi in doppio-cieco e durante la commercializzazione si sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di incidenza e di gravità.

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Con Pioglitazone	Con Metformina	Con Glubrava
Infezioni ed infestazioni			
infezioni delle vie aeree superiori	comune		comune
sinusite	non comune		non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			
carcinoma della vescica	non comune		non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			
anemia			comune
Disturbi del sistema immunitario			
ipersensibilità e reazioni allergiche ¹	non nota		non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
diminuzione dell'assorbimento della Vitamina B12 ²		molto raro	molto raro
acidosi lattica		molto raro	molto raro
Patologie del sistema nervoso			
ipo-estesia	comune		comune
insonnia	non comune		non comune
cefalea			comune
alterazione del gusto		comune	comune
Patologie dell'occhio			
disturbi visivi ³	comune		comune
edema maculare	non nota		non nota
Patologie gastrointestinali⁴			
dolore addominale		molto comune	molto comune
diarrea		molto comune	molto comune
flatulenza			non comune
perdita dell'appetito		molto comune	molto comune
nausea		molto comune	molto comune
vomito		molto comune	molto comune
Patologie epatobiliari			
epatite ⁵		non nota	non nota

Reazione avversa	Frequenza delle reazioni avverse		
	Con Pioglitazone	Con Metformina	Con Glubrava
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
eritema		molto raro	molto raro
prurito		molto raro	molto raro
orticaria		molto raro	molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
fratture ossee ⁶	comune		comune
artralgia			comune
Patologie renali e urinarie			
ematuria			comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			
disfunzione erettile			comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
edema ⁷			comune
Esami diagnostici			
aumento ponderale ⁸	comune		comune
aumento della alanina aminotransferasi ⁹	non nota		non nota
esami della funzione renale anomali ⁵		non nota	non nota

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

¹ Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con pioglitazone dopo l'introduzione sul mercato. Queste reazioni comprendono anafilassi, angioedema e orticaria.

² L'uso a lungo termine della metformina è stato associato alla diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia se un paziente presenta anemia megaloplastica.

³ Disturbi visivi sono stati riportati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche del glucosio ematico e sono dovuti ad un'alterazione temporanea nella turgidità e nell'indice di rifrazione del cristallino.

⁴ Disturbi gastrointestinali si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

⁵ Casi isolati: anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite che si risolvono con l'interruzione del trattamento con metformina.

⁶ È stata condotta un'analisi cumulativa delle segnalazioni degli eventi avversi di fratture ossee riportate da studi clinici randomizzati, controllati verso medicinale di confronto, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con medicinale di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni. Un'incidenza più elevata di fratture è stata osservata nelle donne trattate con pioglitazone (2,6%) rispetto a quelle trattate con medicinale di confronto (1,7%). Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (1,5%).

Nello studio PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%, 1,0 fratture per 100 anni-paziente) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%, 0,5 fratture per 100 anni-paziente) pazienti di sesso femminile trattate con medicinale di confronto. L'eccesso di rischio di fratture osservato nelle donne trattate con pioglitazone in questo studio è stato pertanto di 0,5 fratture per 100 anni-paziente. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con medicinale di confronto (2,1%). Durante la commercializzazione, sono stati riferiti casi di fratture ossee in pazienti di entrambi i sessi (vedere paragrafo 4.4).

⁷ In studi clinici controllati con medicinale attivo è stato riportato edema nel 6,3% dei pazienti trattati con metformina e pioglitazone, laddove l'aggiunta di sulfonilurea al trattamento con metformina ha determinato edema nel 2,2% dei pazienti. L'entità di edema è stata generalmente da lieve a moderata e di solito non ha richiesto l'interruzione del trattamento.

⁸ In studi controllati con medicinale attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. In studi di combinazione, il trattamento con pioglitazone aggiunto a metformina per un anno ha determinato un aumento medio di peso di 1,5 kg.

⁹ Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone.

In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportata con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea, ma era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di associazione con insulina. In uno studio su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone che con placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. In questo studio, in pazienti che hanno ricevuto pioglitazone ed insulina, è stata osservata una più alta percentuale di pazienti con insufficienza cardiaca in quelli con età ≥ 65 anni, rispetto a pazienti con meno di 65 anni (9,7% rispetto a 4,0%). In pazienti in terapia con insulina senza pioglitazone, l'incidenza di insufficienza cardiaca è stata di 8,2% nei pazienti con età ≥ 65 anni, rispetto a 4,0% in pazienti con meno di 65 anni. È stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, e più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in associazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, alcuni pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Un ingente sovradosaggio di metformina (o rischi coesistenti di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Il metodo più efficace di rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali, codice ATC: A10BD05.

Glubrava è una combinazione di due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare finalizzata a migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete mellito di tipo 2: pioglitazone, un componente della classe dei tiazolidinedioni e metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi.

I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulino-resistenza e le biguanidi agiscono principalmente riducendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

Combinazione di pioglitazone e metformina

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli sono state valutate la combinazione a dose fissa di pioglitazone 15 mg/metformina 850 mg BID (N = 201), pioglitazone 15 mg BID (N = 189), e metformina 850 mg BID (N = 210), in pazienti con diabete mellito di tipo 2, con valori medi al basale di HbA_{1c} di 9,5%. Tutti i precedenti trattamenti con medicinali anti-diabete sono stati interrotti 12 settimane prima delle valutazioni al basale. Dopo 24 settimane di trattamento, la variazione media rispetto al basale dell' HbA_{1c}, endpoint primario, è stata di - 1,83% nel gruppo trattato con la combinazione rispetto a -0,96% nel gruppo trattato con pioglitazone (p < 0,0001) e - 0,99% nel gruppo trattato con metformina (p < 0,0001).

Il profilo di sicurezza osservato nello studio ha riflettuto le reazioni avverse note già osservate con i singoli medicinali e non ha evidenziato alcun nuovo problema di sicurezza.

Pioglitazone

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza.

Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nucleari (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscolo scheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza.

Pioglitazone migliora il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone vs gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come HbA_{1c} ≥ 8,0% dopo i primi sei mesi di terapia). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tempo al fallimento del trattamento inferiore nei pazienti trattati con gliclazide, rispetto a quelli trattati con pioglitazone. A due anni, il controllo glicemico (definito come HbA_{1c} < 8,0%) si è mantenuto nel 69% dei pazienti trattati con pioglitazone, in confronto al 50% dei

pazienti trattati con gliclazide. In uno studio a due anni di terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunti a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media rispetto al basale HbA_{1c} è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell'HbA_{1c} durante il secondo anno è stata inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide.

In uno studio controllato verso placebo, i pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante un periodo di 3 mesi di terapia ottimizzata con insulina sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo per 12 mesi. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto una riduzione media di HbA_{1c} di 0,45% rispetto a quelli che hanno continuato la terapia con la sola insulina, e una riduzione della dose di insulina nel gruppo trattato con pioglitazone.

L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto.

In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale.

L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg vs placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane, in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, con aumenti piccoli ma non clinicamente significativi dei livelli di colesterolo LDL. In studi clinici della durata di due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia post-prandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

Nel PROactive, uno studio di esito cardiovascolare, 5.238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Circa un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in associazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere elegibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo medicinali cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, acido acetilsalicilico, statine, fibrati).

Sebbene lo studio non abbia raggiunto l'endpoint primario, che era composito di mortalità per tutte le cause, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore della gamba, rivascolarizzazione coronarica e della gamba, i risultati suggeriscono che non ci sono problemi cardiovascolari a lungo termine con l'uso di pioglitazone. Comunque, le incidenze di edema, aumento di peso ed insufficienza cardiaca erano aumentate. Non è stato osservato alcun aumento nella mortalità a causa di insufficienza cardiaca.

Metformina

Metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce sia la glicemia a digiuno che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non induce ipoglicemia.

Metformina può agire mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

Metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno-sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL (Low Density Lipoprotein) e trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia nel diabete mellito di tipo 2. L'analisi dei risultati dei pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) rispetto al gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente) $p = 0,0023$, e rispetto alla combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente) $p = 0,0034$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente $p = 0,017$
- una riduzione significativa del rischio assoluto per mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ($p = 0,011$) e rispetto alla combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ($p = 0,021$)
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ($p = 0,01$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Glubrava in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di Tipo 2. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Glubrava

Studi di bioequivalenza su volontari sani hanno dimostrato che Glubrava è bioequivalente alla somministrazione estemporanea di pioglitazone e metformina.

Il cibo non ha avuto effetti sull'AUC e la C_{max} di pioglitazone quando Glubrava è stato somministrato a volontari sani. Comunque, nel caso di metformina, a stomaco pieno, la AUC e la C_{max} medie sono state più basse (13% e 28% rispettivamente). Il T_{max} è stato ritardato dal cibo approssimativamente di 1,9 ore per pioglitazone e 0,8 ore per metformina.

I dati seguenti riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Glubrava.

Pioglitazone

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone immodificato generalmente si ottengono a 2 ore dalla somministrazione. Aumenti proporzionali della concentrazione plasmatica sono stati osservati per dosi da 2 a 60 mg. Lo steady-state si raggiunge dopo 4-7 giorni di somministrazione. Dosaggi ripetuti non si traducono in accumulo del medicinale o di metaboliti. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta è superiore all'80%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 0,25 L/kg.

Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99%).

Biotrasformazione

Pioglitazone viene ampiamente metabolizzato dal fegato mediante idrossilazione dei gruppi metilenici alifatici. Questo avviene soprattutto mediante il citocromo P450 2C8 sebbene altre isoforme possano essere coinvolte in minor grado. Tre dei sei metaboliti identificati sono attivi (M-II, M-III e M-IV). Quando sono presi in considerazione l'attività, le concentrazioni e il legame alle proteine, pioglitazone ed il metabolita M-III contribuiscono in egual misura all'efficacia. Su questa base il contributo di M-IV all'efficacia è approssimativamente tre volte quello di pioglitazone, mentre è minima l'efficacia relativa di M-II.

Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone inibisca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è alcuna induzione dei principali isoenzimi inducibili del P450 nell'uomo, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La somministrazione concomitante di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha causato un aumento o una diminuzione, rispettivamente, delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di pioglitazone radiomarcato nell'uomo, la quota principale di sostanza marcata è stata recuperata nelle feci (55%) e una minore quantità nelle urine (45%). Negli animali, solamente una piccola quantità di pioglitazone immodificato può essere rilevata nelle urine o nelle feci. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5 - 6 ore per pioglitazone immodificato, e di 16 - 23 ore per i suoi metaboliti attivi totali.

Linearità/Non linearità

Studi a dose singola hanno dimostrato la linearità della farmacocinetica nell'intervallo di dosi terapeutico.

Anziani

La farmacocinetica allo steady-state è simile in pazienti con età uguale o superiore a 65 anni ed in soggetti giovani.

Pazienti con insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale, le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il medicinale originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata.

Pazienti con insufficienza epatica

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immutata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato.

Metformina

Assorbimento

Dopo assunzione di una dose orale di metformina, il T_{max} viene raggiunto in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg è circa del 50 - 60% nei soggetti sani. Dopo assunzione di una dose orale, la frazione non assorbita ritrovata nelle feci risulta del 20 - 30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento della metformina sia non lineare. Alle dosi e secondo la posologia normali di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello steady state sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/mL. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato 4 µg/mL, anche alle dosi massime.

Il cibo riduce il grado di assorbimento di metformina e lo ritarda leggermente. A seguito della somministrazione della dose di 850 mg, si sono osservati una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica al picco, una diminuzione del 25% dell'AUC ed un aumento di 35 min del tempo al picco della concentrazione plasmatica. La rilevanza clinica di questa riduzione non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e si manifesta approssimativamente nello stesso momento.

I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il V_d medio è risultato variabile tra 63 - 276 L.

Biotrasformazione

La metformina è escreta immutata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale di metformina è > 400 ml/min, il che indica che metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. Dopo somministrazione di una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è approssimativamente di 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

Linearità/Non linearità

Dopo somministrazione orale l'assorbimento della metformina è saturabile e incompleto. Si presume che la farmacocinetica dell'assorbimento della metformina sia non lineare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati eseguiti studi sugli animali con i principi attivi combinati presenti in Glubrava. I dati di seguito riportati sono i risultati degli studi effettuati con pioglitazone o metformina separatamente.

Pioglitazone

In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera consistente dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito ed infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni plasmatiche ≤ 4 volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e

all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria.

È stato ipotizzato che la formazione e la presenza di calcoli urinari con successiva irritazione ed iperplasia sia la base meccanicistica della risposta tumorigenica osservata nel ratto maschio. Uno studio meccanicistico a 24 mesi nei ratti maschi ha dimostrato che la somministrazione di pioglitazone ha determinato un aumento dell'incidenza di variazioni iperplastiche nella vescica. L'acidificazione della dieta ha ridotto significativamente, ma non ha abolito, l'incidenza di tumori. La presenza di microcristalli ha esacerbato la risposta iperplastica ma non è stata considerata la causa principale di variazioni iperplastiche. La rilevanza per l'uomo degli effetti tumorigenici osservati nel ratto maschio non può essere esclusa.

Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati con pioglitazone fino a 12 mesi.

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore nel colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta.

Metformina

I dati preclinici su metformina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Povidone (K30)
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Macrogol 8000
Talco
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio.

Confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 e 180 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: 10 novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlanda

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).