

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**VIÐAUKI I**

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Glubrava 15 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 15 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð) og 850 mg metformín hýdróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Töflurnar eru hvítar til beinhvítar, ílangar, filmuhúðaðar, upphleyptar með '15/850' á annarri hliðinni og '4833M' á hinn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Glubrava er ætlað sem annar valkostur við meðferð fyrir fullorðna sjúklinga með sykursýki af tegund 2, sérstaklega of þunga sjúklinga sem ekki ná nægilegri stjórn á blóðsykri eingöngu með hæsta þolanlega skammti af metformíni til inntöku.

Skoða á sjúklinga 3 til 6 mánuðum eftir að meðferð með pioglitazón er hafin, til að tryggja að svörun við meðferðinni sé viðunandi (t.d. lækkun á HbA<sub>1c</sub>-gildum). Hætta skal meðferð með pioglitazóni hjá sjúklingum sem ekki sýna viðunandi svörun. Í ljósi hugsanlegrar áhættu við langtímameðferð ættu þeir sem ávísu lyfinu að staðfesta við síðari reglubundnar skoðanir að um viðvarandi ávinning af pioglitazóni sé að ræða (sjá kafla 4.4).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

*Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði  $\geq 90$  ml/mín.)*

Ráðlagður skammtur Glubrava er 30 mg/dag af pioglitazóni plús 1.700 mg/dag af metformín hýdróklóríði (þessi skammtur næst með einni töflu af Glubrava 15 mg/850 mg tvisvar á dag).

Hæfilega skömmtun pioglitazóns (bætt við heppilegasta skammt af metformíni) ætti að íhuga áður en sjúklingur skiptir yfir í meðferð með Glubrava.

Íhuga má að skipta frá einlyfjameðferð með metformíni yfir í Glubrava ef við á.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Þar sem metformín skilst út um nýru og þar sem yfirleitt dregur úr nýrnastarfsemi hjá öldruðum, ættu aldraðir sjúklingar sem taka Glubrava að fara í reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Læknar skulu hefja meðferð með lágsta fánlega skammti og auka skammtinn smám saman, einkum þegar pioglitazón er notað ásamt insúlíni (sjá kafla 4.4 Vökvasöfnun og hjartabilun).

### Skert nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftár, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformíni í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformíni hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín.

Ef enginn hentugur styrkleiki Glubrava er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformín	pioglitazón
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3000 mg Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Engin skammtaáðlögun. Hámarksskammtur á dag er 45 mg.
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	
< 30	Ekki má nota metformín	

### Skert lifrarstarfsemi

Glubrava skal ekki gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Glubrava hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Töflurnar skal gleypa með glasi af vatni. Taka Glubrava með eða stuttu eftir inntöku fæðu getur dregið úr einkennum frá meltingarfærum sem fylgja metformíni.

### 4.3 Frábendingar

Glubrava má ekki nota hjá sjúklingum með:

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Hjartabilun eða sögu um hjartabilun (NYHA stig I-IV)
- Krabbamein í þvagblöðru eða sögu um krabbamein í þvagblöðru
- Sýnilegt blóð í þvagi sem ekki hefur verið rannsakað
- Bráðan eða langvinnan sjúkdóm sem getur valdið súrefnisþurrð í vefjum svo sem hjarta- eða öndunarbílun, nýlega kransæðastíflu, lost
- Skerta lifrarstarfsemi
- Bráða áfengiseitrun, áfengissýki
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- Sykursýkisfordá
- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.)
- Bráðaástand sem getur haft áhrif á nýrnastarfsemi, svo sem:
  - Ofþornun

- Alvarleg sýking
- Lost
- Lyfjagjöf í æð með joðuðum skuggaefnum (sjá kafla 4.4)
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Engin klínísk reynsla er af pioglitazóni í þriggja lyfja meðferð með öðrum sykursýkilyfjum til inntöku.

##### Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarferasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með Glubrava og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskortri í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka Glubrava og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs (< 7,35), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

##### Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það, sjá kafla 4.2. Metformín er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum er algeng og einkennalaus. Sérstaka aðgát skal hafa á við aðstæður þar sem nýrnastarfsemi getur raskast, til dæmis við upphaf háþrýstingsmeðferðar eða þvagræsimeðferðar og þegar hafin er meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum.

##### Vökvasöfnun og hjartabilun

Pioglitazón getur valdið vökvasöfnun, sem getur aukið eða framkallað hjartabilun. Þegar verið er að meðhöndla sjúklinga sem hafa að minnsta kosti einn áhættuþátt hjartabilunar (hafa t.d. fengið hjartadrep eða kransæðasjúkdóm með einkennum eða eru aldraðir), skulu læknar byrja á lægsta mögulega skammti og auka svo skammtinn smám saman. Við skoðun sjúklinga skal leitað að einkennum hjartabilunar, þyngdaraukningu og bjúg, sérstaklega hjá þeim sem hafa skerta hjartastarfsemi. Hjartabilun hefur verið lýst eftir að lyfið kom á markað þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun. Þar sem bæði insúlín og pioglitazón hafa verið tengd við vökvasöfnun, gæti samhliða gjöf insúlíns og Glubrava aukið hættuna á bjúg. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá tilvikum um bjúg í útlimum og hjartabilun hjá sjúklingum sem notað hafa pioglitazón samhliða bólgueyðandi verkjalyfjum (NSAID), þar með talið sértækum COX-2 hemlum. Meðferð með Glubrava skal hætt ef vart verður hrakandi hjartastarfsemi.

Framkvæmd var langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi sem tók til sjúklinga yngri en 75 ára með sykursýki af tegund 2 sem höfðu alvarlega æðasjúkdóma fyrir. Pioglitazóni eða lyfleysu var bætt við meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum í allt að 3,5 ár. Rannsóknin sýndi fram á fjölgun tilfella um hjartabilun; hins vegar leiddi þetta ekki til fjölgunar dauðsfalla í rannsókninni.

### Aldraðir

Gæta skal varúðar þegar íhuguð er notkun samhliða insúlíni hjá öldruðum vegna aukinnar hættu á alvarlegri hjartabilun.

Í ljósi aldurstengdrar áhættu (einkum krabbamein í þvagblöðru, beinbrot og hjartabilun), skal íhuga hlutfall ávinnings og áhættu vandlega hjá öldruðum, fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

### Krabbamein í þvagblöðru

Í safngreiningu á klínískum samanburðarrannsóknum kom fram að oftast var tilkynnt um krabbamein í þvagblöðru hjá sjúklingum sem fengu pioglitazón (19 tilvik meðal 12.506 sjúklinga; 0,15%) en í samanburðarhópum (7 tilvik meðal 10.212 sjúklinga; 0,07%), áhættuhlutfall = 2,64 (95% öryggismörk 1,11-6,31,  $p = 0,029$ ). Þegar búið var að útiloka sjúklinga sem höfðu fengið rannsóknarlyf skemur en eitt ár þegar krabbamein í þvagblöðru greindist stóðu eftir 7 tilvik (0,06%) í hópnum sem fékk pioglitazón og 2 tilvik (0,02%) í samanburðarhópum. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa einnig bent til lítills háttar aukinnar áhættu á krabbameini í þvagblöðru hjá sykursýkisjúklingum sem fengu pioglitazón, þó svo að tölfræðilega marktæk aukin áhætta hafi ekki verið staðfest í öllum rannsóknunum.

Meta skal áhættuþætti krabbameins í þvagblöðru áður en meðferð með pioglitazóni er hafin (áhættuþættir eru m.a. aldur, reykingasaga, útsetning fyrir ákveðnum efnum í starfi eða krabbameinslyfjum t.d. cýklófosfamíði eða fyrri geislameðferð á mjaðmasvæði). Rannsaka skal sýnilegt blóð í þvagi áður en meðferð með pioglitazóni er hafin.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef blóð í þvagi eða önnur einkenni, svo sem sársauki við þvaglát eða bráð þvaglátapörf, kemur fram meðan á meðferð stendur.

### Vöktun á lifrarstarfsemi

Lýst hefur verið mjög sjaldgæfi hækking á lifrarendímum og mjög sjaldgæfum truflunum á lifrarstarfsemi með pioglitazóni eftir að það kom á markað (sjá kafla 4.8). Enda þótt einstaka dæmi séu um að slíkir sjúklingar hafi látist, hefur ekki verið sýnt fram á orsakatengsl þar á milli.

Því er mælt með að fylgst sé reglulega með lifrarendímum sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með Glubrava. Lifrarendím skulu mæld hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin með Glubrava og skal ekki hefja meðferð hjá sjúklingum með hækkuð lifrarendím ( $ALT > 2,5 \times$  efri viðmiðunarmörk) eða ef önnur einkenni um lifrarsjúkdóm finnast.

Eftir að meðferð með Glubrava er hafin, er mælt með að lifrarendím séu mæld reglulega samkvæmt klínísku mati. Ef ALT gildið er hækkað í  $3 \times$  efri viðmiðunarmörk á meðferðartíma með Glubrava skal mælingin endurtekin eins fljótt og unnt er. Ef ALT gildið er ennþá  $> 3 \times$  efri viðmiðunarmörk, skal meðferð hætt. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til truflana á lifrarstarfsemi, þar með talin ógleði af óþekktum orsökum, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarleysi og/eða dökkt þvag, skulu lifrarendím mæld. Ákvörðun um hvort Glubrava meðferð skuli haldið áfram skal tekin með hliðsjón af klínísku mati meðan beðið er eftir niðurstöðum á mælingum lifrarendíma. Ef sjúklingur fær gulu, skal notkun lyfsins hætt.

### Þyngdaraukning

Dæmi eru um skammtaháða þyngdaraukningu í klínískum rannsóknum með pioglitazóni, sem gæti stafað af fitusöfnun og í sumum tilvikum tengst vökvassöfnun. Í sumum tilvikum getur þyngdaraukning verið einkenni um hjartabilun; því skal fylgst náið með þyngd.

### Blóðsjúkdómafræði

Dæmi eru um væga lækun hemóglóbíns (4% hlutfallsleg lækun) og blóðskila (4,1% hlutfallsleg lækun) á meðferðartíma með pioglitazóni, sem er í samræmi við blóðvökvaaukningu. Svipaðar breytingar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu metformín (hemóglóbín 3-4% og blóðskil 3,6-4,1% hlutfallsleg lækun) í samanburðarrannsóknum við pioglitazón.

### Blóðsykurslækkun

Sjúklingar sem fá pioglitazón í tveggja lyfja meðferð með súlfónýlúrealyfi, geta verið í aukinni hættu á skammtaháðri blóðsykurslækkun og nauðsynlegt getur verið að lækka skammt súlfónýlúrealyfsins.

### Augnsjúkdómar

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um nýtilkominn eða versnandi blettabjúg vegna sykursýki og minnkandi sjónskerpu í tengslum við thiazolidinedione-lyf, þar með talið pioglitazón. Margir þessara sjúklinga kvörtuðu um bjúg á útlimum. Ekki er víst hvort beint samband er á milli pioglitazóns og blettabjúgs, en læknar sem ávísa lyfinu ættu að vera vakandi fyrir hugsanlegum blettabjúg ef sjúklingar kvarta um truflanir á sjónskerpu og íhuga ætti að senda sjúkling til augnlæknis ef við á.

### Skurðaðgerð

Þar sem Glubrava inniheldur metformínhýdróklóríd, við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á metformínmeðferð. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrir en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

### Lyfjagjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til uppsöfnunar metformíns og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Glubrava og ekki hefja notkun á ný fyrir en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.5.

### Fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum

Egglos geta hafist á ný sem afleiðing af aukinni virkni insúlíns hjá sjúklingum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, sem fá pioglitazón meðferð. Hugsanlegt er að þessir sjúklingar geti orðið þungaðir. Sjúklingar skulu aðvaraðir um mögulega þungun og ef sjúklingur óskar eftir að verða þungaður eða ef þungun á sér stað, skal meðferð stöðvuð (sjá kafla 4.6).

### Annað

Heildargreining á tilkynningum um beinbrot sem aukaverkun úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum leiddi í ljós aukna tíðni beinbrota hjá konum (sjá kafla 4.8). Reiknuð beinbrotatíðni var 1,9 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni og 1,1 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Umframáhætta á brotum sem sást hjá konum í þessu gagnasafni pioglitazóns er þar af leiðandi 0,8 brot á hver 100 sjúklingaár af notkun lyfsins.

Sumar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til álíka aukinnar hættu á broti hjá bæði karlmönnum og konum. Íhuga skal áhættuna á brotum við langtíma meðhöndlun sjúklinga með pioglitazóni (sjá kafla 4.8).

Nota skal pioglitazón með varúð við samhliða gjöf cýtókróm P450 2C8 hemla (s.s. gemfibrozil) eða örva (s.s. rifampicin). Fylgjast skal náið með blóðsykursstjórnun. Íhuga skal skammtaaðlögun fyrir pioglitazón innan ramma ráðlagðra skammta eða gera breytingar á sykursýkismeðferð (sjá kafla 4.5).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum við Glubrava. Eftirfarandi staðhæfingar lýsa þeim upplýsingum sem fyrir hendi eru um virku efnin (pioglitazón og metformín).

##### Pioglitazón

Greint hefur verið frá þrefaldri aukningu á flatarmáli undir (blóðþéttni)ferli (AUC) fyrir pioglitazón við samtímis gjöf pioglitazóns og gemfibrozils (sem er cýtókróm P450 2C8 hemill). Hugsanlega þarf því að lækka skammta pioglitazóns þegar það er gefið með gemfibrozili þar sem aukin hætta er á skammtaháðum aukaverkunum. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4). Samtímis gjöf pioglitazóns og rifampicins (sem er cýtókróm P450 2C8 6rvi) hefur leitt til 54% minnkunar á AUC fyrir pioglitazón. Hugsanlega þarf því að auka skammta pioglitazóns þegar það er gefið með rifampicini. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4).

Sykurbarasterar (gefnir í inntöku eða staðbundið), beta - 2 virk lyf og þvagræsilyf hafa eigin blóðsykurshækkandi virkni. Það ætti að gera sjúklingnum viðvart og hafa oftast eftirlit með blóðsykri, sérstaklega í upphafi meðferðar. Ef á þarf að halda skal aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfs meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og eins ef töku þess er hætt.

ACE-hemlar (hemlar á angíótensín-breytiensím), geta lækkað blóðsykur. Ef á þarf að halda skal aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfs meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og eins ef töku þess er hætt.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglitazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfjahvörf né lyfhrif digoxíns, warfaríns, phenprocoumons og metformíns. Rannsóknir á mönnum benda ekki til virkjunar á helstu örvanlegum cýtókrómum P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt hömlun á neinum af undirflokkum cýtókróms P450. Ekki er að vænta milliverkana við efni sem eru umbrotin af þessum ensimum, t.d. getnaðarvarnarlyf til inntöku, ciclosporin, kalsíumgangaloka og HMGCoA redúktasa hemla.

##### Metformín

Ekki er mælt með samhliða notkun

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

##### Joðskuggaefni

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Glubrava og ekki hefja notkun á ný fyrir en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.4.

##### Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast

náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða notkun þeirra og Glubrava.

Katjónlyf sem eru útskilin með nýrnapipluseytingu (t.d. cimetídín) geta haft víxlverkanir við metformín með að keppa um nýrnapipluflutningskerfi. Rannsókn sem var gerð á sjö heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að cimetídín 400 mg tvisvar á dag jók metformín útsetningu (AUC) um 50% og hámarksblóðþéttni ( $C_{max}$ ) um 81%. Þar af leiðandi skal íhuga nákvæmt eftirlit með blóðsykursstjórnun, aðlögun skammta innan ráðlagðra skammtabíla og breytta sykursýkismeðferð þegar katjónlyf, sem eru útskilin með nýrnapipluseytingu, eru gefin saman.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Notkun Glubrava er ekki ráðlögð hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Ef sjúklingur vill verða barnshafandi, skal meðferð með Glubrava hætt.

##### Meðganga

###### *Pioglitazón*

Ekki eru fyrir hendi nægileg gögn varðandi notkun pioglitazóns hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir á pioglitazóni hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

###### *Metformín*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun metformíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa ekki bent til vanskapandi áhrifa á fóstur eða til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Glubrava á meðgöngu. Ef þungun verður skal hætta meðferð með Glubrava.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort pioglitazón og metformín skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um eiturefnafræði hjá dýrum sýna að pioglitazón og metformín skiljast út í mjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Glubrava (sjá kafla 4.3).

##### Frjósemi

Í dýrarannsóknnum á frjósemi með pioglitazóni komu engin áhrif fram á mökunar-, þungunar- eða frjósemisstuðla.

Frjósemi hjá karl- eða kvenrottum varð ekki fyrir áhrifum af metformíni við gjöf í skömmtum sem voru allt að 600 mg/kg/dag, sem er u.þ.b. þrefaldur hæsti ráðlagði dagskammtur hjá mönnum miðað við líkamsyfirborð.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Glubrava hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sjóntruflunum ættu þó að gæta varúðar við akstur eða notkun véla.



## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á upplýsingum um aukaverkanir

Gerðar hafa verið klínískar rannsóknir bæði með Glubrava-töflum og samtímis gjöf pioglitazóns og metformíns (sjá kafla 5.1). Í upphafi meðferðar geta kviðverkur, niðurgangur, lystarleysi, ógleði og uppköst komið fram. Þessar aukaverkanir eru mjög algengar, en hverfa yfirleitt með tímanum.

Mjólkursýrublóðsýring er alvarleg aukaverkun sem getur komið örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) (sjá kafla 4.4) og aðrar aukaverkanir svo sem beinbrot, þyngdaraukning og bjúgur eru algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) (sjá kafla 4.4).

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tvíblindum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp hér að neðan eftir MedDRA flokkunarkerfi líffæra og tíðni. Tíðnisvið eru: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum fyrst raðað eftir mesta nýgengi og svo alvarleika.

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Pioglitazón	Metformín	Glubrava
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>			
sýking í efri loftvegum	algengar		algengar
skútubólga	sjaldgæfar		sjaldgæfar
<b>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</b>			
krabbamein í þvagblöðru	sjaldgæfar		sjaldgæfar
<b>Blóð og eitlar</b>			
blóðleysi			algengar
<b>Ónæmiskerfi</b>			
ofnæmi og ofnæmisviðbrögð <sup>1</sup>	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt
<b>Efnaskipti og næring</b>			
minnkun á frásogi B12 vítamíns <sup>2</sup>		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
mjólkursýrublóðsýring		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
<b>Taugakerfi</b>			
minnkað húðskyn (hypoesthesia)	algengar		algengar
svefnleysi	sjaldgæfar		sjaldgæfar
höfuðverkur			algengar
brænglað bragðskyn		algengar	algengar
<b>Augu</b>			
sjóntruflanir <sup>3</sup>	algengar		algengar
sjóndepilsbjúgur	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt
<b>Meltingarfæri<sup>4</sup></b>			
kviðverkur		mjög algengar	mjög algengar
niðurgangur		mjög algengar	mjög algengar
uppbemba			sjaldgæfar
lystarleysi		mjög algengar	mjög algengar
ógleði		mjög algengar	mjög algengar
uppköst		mjög algengar	mjög algengar
<b>Lifur og gall</b>			
lifrabólga <sup>5</sup>		tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Pioglitazón	Metformín	Glubrava
<b>Húð og undirhúð</b>			
roðabot		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
kláði		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
ofsakláði		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b>			
beinbrot <sup>6</sup>	algengar		algengar
liðverkur			algengar
<b>Nýru og þvagfæri</b>			
blóð í þvagi			algengar
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>			
stinningarvandamál			algengar
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>			
bjúgur <sup>7</sup>			algengar
<b>Rannsóknániðurstöður</b>			
þyngdaraukning <sup>8</sup>	algengar		algengar
hækkaður alanínamínó transferasi <sup>9</sup>	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt
óeðlileg lifrarpróf <sup>5</sup>		tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt

#### Lýsing á völdum aukaverkunarum

<sup>1</sup> Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá tilvikum um ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum á pioglitazón meðferð. Bráðaofnæmi, ofnæmisbjúgur og ofsakláði eru á meðal þessara viðbragða.

<sup>2</sup> Minnkun á frásogi B12-vítamíns og lækun á sernispéttni hefur verið tengd langvarandi notkun metformíns. Vegna þessa er mælt með annari meðferð ef sjúklingur sýnir risakímfrumublóðleysi.

<sup>3</sup> Greint hefur verið frá sjóntruflunum, einlum í byrjun meðferðar, vegna tímabundins bjúgs (turgidity) og breytinga á ljósbrotstuðli augasteinsins, af völdum blóðsykursbreytinga.

<sup>4</sup> Maga- og þarmakvillar koma oftast fram í byrjun meðferðar og hverfa sjálfkrafa í flestum tilvikum.

<sup>5</sup> Einstök tilvik: Óeðlileg lifrarpróf eða lifrabólga sem hvarf þegar metformínmeðferð var stöðvuð.

<sup>6</sup> Gerð var heildargreining (pooled analysis) á aukaverkanatilkyningum um beinbrot úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum hjá meira en 8.100 sjúklingum sem fengu meðferð með pioglitazóni og 7.400 sem fengu meðferð með samanburðarlyfi og stóðu rannsóknirnar yfir í allt að 3,5 ár. Hætti tíðni brota sást hjá konum sem tóku pioglitazon (2,6%) en samanburðarlyf (1,7%). Engin aukning á tíðni beinbrota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,3%) samanborið við samanburðarlyf (1,5%).

Í rannsókninni PROactive sem stóð í 3,5 ár, urðu 44 af 870 (5,1%; 1,0 brot á hver 100 sjúklingaár) konum sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni fyrir brotum samanborið við 23 af 905 (2,5%; 0,5 brot á hver 100 sjúklingaár) konum sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Aukin hætta á broti hjá konum sem nota pioglitazón er þar af leiðandi 0,5 brot á hver 100 sjúklingaár samkvæmt þessari rannsókn. Engin aukning á tíðni brota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,7%) samanborið við samanburðarlyf (2,1%). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá beinbrotum bæði hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum (sjá kafla 4.4).

<sup>7</sup> Í rannsóknum með samanburði við virkt lyf var bjúgi lýst hjá 6,3% sjúklinga sem fengu metformín og pioglitazón, aftur á móti leiddi sulfónýlúrealyf með metformíni til bjúgs hjá 2,2% sjúklinga. Bjúgurinn var almennt vægur til miðlungs og leiddi venjulega ekki til að meðferð væri hætt.

<sup>8</sup> Í rannsóknnum með samanburði við virkt lyf var meðalþyngdaraukning með pioglitazóni í einlyfjameðferð 2-3 kg á einu ári. Í rannsóknnum á samsettri meðferð þar sem pioglitazóni var bætt við metformín var meðalþyngdaraukningin 1,5 kg á einu ári.

<sup>9</sup> Í klínískum rannsóknnum með pioglitazóni, var tíðni tilfella þar sem ALT hækkun var meiri en þreföld efri viðmiðunarmörk jöfn lyfleysu en minni en sást í samanburðarhópum með metformíni eða súlfónýlúrealyfi. Meðalgildi lifrarensíma lækkaði við pioglitazón meðferð.

Í samanburðarrannsóknnum hefur tíðni tilkynninga um hjartabilun verið sú sama hjá hópunum sem fengu pioglitazón eins og lyfleysu, metformín og súlfónýlúrealyf, en var aukin þegar lyfið var gefið samhliða insúlíni. Í langtímarannsókn á sjúklingum með alvarlega æðasjúkdóma var tíðni alvarlegrar hjartabilunar 1,6% hærrí þegar pioglitazóni var bætt við insúlínmeðferð en þegar lyfleysu var bætt við insúlínmeðferð. Hins vegar leiddi þetta ekki til fjölgunar dauðsfalla í rannsókninni. Í þessari rannsókn á sjúklingum sem fengu pioglitazón og insúlín, sást herra prósentuhlutfall sjúklinga með hjartabilun hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára samanborið við þá sem eru yngri en 65 ára (9,7% samanborið við 4,0%). Hjá sjúklingum sem nota insúlín en ekki pioglitazón var algengi hjartabilunar 8,2% hjá þeim sem voru  $\geq 65$  ára samanborið við 4,0% hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Hjartabilun hefur verið tilkynnt eftir markaðssetningu pioglitazóns, og oftar þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun (sjá kafla 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknnum hafa sjúklingar hafa tekið stærri skammta af pioglitazóni en 45 mg daglega sem er stærsti ráðlagður skammtur. Stærsti skammtur sem hefur verið tilkynntur er 120 mg/dag í fjóra daga og síðan 180 mg/dag í sjö daga, en tengdist engum einkennum.

Mikil ofskömmtun metformíns (eða ef önnur áhætta er fyrir hendi á mjólkursýrublóðsýringu) getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar sem er læknisfræðilegt neyðartilvik og þarfnast meðferðar á sjúkrahúsi.

Árangursríkasta leiðin til að fjarlægja mjólkursýru og metformín er blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, Blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC-flokkur: A10BD05.

Glubrava inniheldur tvö virk blóðsykurslækkandi efni með samverkandi áhrif til að bæta blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Pioglitazón er hluti af thiazolidinedione-flokknum og metformín hýdróklóríð er hluti af biguanid-flokknum. Thiazolidinedione-lyf virka fyrst og fremst með því að draga úr insúlínmótstöðu og biguanid-lyf virka fyrst og fremst með því að draga úr innbyggðri lifrarglúkósaframleiðslu.

#### Samsetning pioglitazóns og metformíns

Lagt var mat á töfluna með ákveðinni skammtablöndu, þ.e. pioglitazón 15 mg/metformín 850 mg tvisvar á dag (N = 201), pioglitazón 15 mg tvisvar á dag (N = 189) og metformín 850 mg tvisvar á dag (N = 210) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með upphafsmælingu HbA<sub>1c</sub> að meðaltali 9,5% í

slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samhlíða hópum. Gjöf lyfja sem áður höfðu verið notuð við sykursýkinni var hætt 12 vikum fyrir mælingar í upphafi rannsóknarinnar. Eftir 24 vikna meðferð var aðalendapunkturinn, þ.e. meðalbreyting á HbA<sub>1c</sub> frá upphafi rannsóknar -1,83% hjá hópnum sem fékk samsetta lyfið samanborið við -0,96% hjá hópnum sem fékk pioglitazón ( $p < 0,0001$ ) og -0,99% hjá hópnum sem fékk metformín ( $p < 0,0001$ ).

Öryggismynstrið í þessari rannsókn endurspeglar þekktar aukaverkanir við notkun á lyfjunum einum sér og benti ekki til neinna nýrra öryggisvandamála.

### Pioglitazón

Áhrif pioglitazóns kunna að stafa af minnkun insúlín móttöðu. Verkun pioglitazóns virðist stafa af örvun sértækra kjarnaviðtaka (peroxisome proliferator activated receptor gamma), sem leiðir til meira næmi fyrir insúlíni í lifrar-, fitu- og vöðvafrumum stoðkerfis í dýrum. Sýnt hefur verið fram á að meðferð með pioglitazóni dregur úr losun glúkósa frá lifur og eykur útlæga nýtingu glúkósa þegar um er að ræða aukna insúlín móttöðu.

Stjórnun blóðsykurs, bæði fastandi og eftir máltíðir, batnaði hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Bætt stjórnun blóðsykurs tengist lægri þéttni insúlíns, bæði fastandi og eftir máltíðir. Klínísk rannsókn, þar sem bornar voru saman einlyfjameðferðir með pioglitazóni og gliclazídi, var lengd í tvö ár til þess að meta tíma þar til meðferð bregst (skilgreint sem þegar HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8,0\%$  eftir fyrstu sex mánuði í meðferð). Kaplan-Meier greining sýndi styttri tíma þar til meðferð brást hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með gliclazídi samanborið við pioglitazón. Eftir tvö ár var stjórnun blóðsykurs (skilgreint sem HbA<sub>1c</sub>  $< 8\%$ ) viðhaldið hjá 69% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pioglitazóni samanborið við 50% sjúklinga á gliclazídi. Í rannsókn á samsettri meðferð sem stóð í tvö ár og samanburður gerður milli pioglitazóns og gliclazíds þegar þeim var bætt við metformín var stjórnun blóðsykurs svipuð milli meðferðarhópa eftir eitt ár þegar hún var mæld sem meðalbreyting frá grunnlínu í HbA<sub>1c</sub>. HbA<sub>1c</sub> hækkaði hægar hjá pioglitazóni en hjá gliclazídi meðan á seinna árinu stóð.

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu, var sjúklingum, sem höfðu ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrjátíu fyrir þriggja mánaða kjörmeðferð með insúlíni, slembiraðað á pioglitazón eða lyfleysu í 12 mánuði. Meðaltalslækkun á HbA<sub>1c</sub> var 0,45% hjá þeim sem fengu pioglitazón samanborið við þá sem héldu áfram á insúlíni einu sér, einnig var insúlín skammtur lækkaður hjá þeim sem fengu pioglitazón.

Greining á insúlínviðmótstöðu (HOMA analysis, homeostasis model assessment) sýnir að pioglitazón bætir virkni beta frumna og eykur insúlínnæmi. Klínískar rannsóknir sem hafa staðið í tvö ár sýna að þessi áhrif haldast.

Í klínískri rannsókn sem stóð í eitt ár var stöðug tölfraðilega marktæk lækkun á albúmin/kreatínín hlutfallinu borið saman við grunnlínu með pioglitazóni.

Áhrif pioglitazóns (45 mg skammtur í einlyfjameðferð *samanborið* við lyfleysu) voru rannsökuð í lítilli 18 vikna rannsókn hjá sjúklingum með tegund 2 sykursýki. Pioglitazón tengdist marktækt þyngdaraukningu. Innyflafita minnkaði marktækt, en massi fitu utan kviðar jókst. Svipaðar breytingar í fitudreifingu líkamans hafa verið tengdar bættu insúlínnæmi. Í flestum klínískum rannsóknum lækkuðu heildar plasma þriglýseríðar og fríar fitusýrur og gildi HDL-kólesteróls hækkaði samanborið við lyfleysu, með vægri, en ekki klínískt marktækri aukningu á gildum LDL-kólesteróls. Í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að tvö ár lækkaði pioglitazón heildar þriglýseríða, fríar fitusýrur í plasma og hækkaði gildi HDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu, metformín eða gliclazídi. Pioglitazón olli ekki tölfraðilega marktækri hækkun á gildum LDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu en lækkun sást hjá metformíni og gliclazídi. Í rannsókn sem stóð í 20 vikur lækkaði pioglitazón of há gildi þriglýseríða eftir máltíð með því að draga úr frásogi og myndun þriglýseríða í lifur jafnframt því að lækka fastandi þriglýseríða. Þessi áhrif voru óháð áhrifum pioglitazóns á stjórnun blóðsykurs og voru tölfraðilega marktækt frábrugðin glibenclamídi.

Í PROactive, langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi, voru 5.238 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og alvarlega aðasjúkdóma í stórum æðum, með slembiröðun settir á meðferð í allt að

3,5 ár með pioglitazóni eða lyfleysu, til viðbótar við meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum sem var þegar til staðar. Meðalaldur rannsóknarþýðisins var 62 ár og hafði haft sykursýki að meðaltali í 9,5 ár. Um það bil þriðjungur sjúklinganna fékk insúlín í samhlíða meðferð með metformíni og/eða súlfónýlúrealyfi. Skilyrði fyrir þátttöku voru að sjúklingar hefðu fengið eitt eða fleiri af eftirfarandi: hjartadrep, heilablóðfall, hjartaþræðingu eða hjáveituaðgerð, bráða kransæðastíflu, kransæðasjúkdóm, eða teppusjúkdóm í útlægum slagæðum. Nær helmingur sjúklinganna höfðu fengið hjartadrep og u.þ.b. 20% höfðu fengið heilablóðfall. Um helmingur rannsóknarþýðisins uppfyllti að minnsta kosti tvö inntökuskilyrða um hjarta- og æðasjúkdómasögu. Nær allir þátttakendur (95%) voru á meðferð með hjarta- og æðalyfjum (betablokkum, ACE hemlum, angíótensín II blokkum, kalsíumgangalokum, nítrötum, þvagræsilyfjum, asetýlsalisýlsýru, statínum, fibrötum).

Enda þótt rannsóknin hafi brugðist hvað varðar aðal endapunkt hennar, sem var samsettur úr dauðsföllum af öllum orsökum, hjartadrepum án dauðsfalls, heilablóðfalli, bráðri kransæðastíflu, aflímun fótleggjar, kransæðaaðgerð og æðaaðgerð í fótleggjum, þá benda niðurstöðurnar til þess að notkun pioglitazóns hafi engin langtímaáhrif á hjarta- og æðakerfið. Hins vegar jókst tíðni bjúgs, þyngdaraukningar og hjartabilunar. Ekki kom fram fjölgun dauðsfalla vegna hjartabilunar.

### Metformín

Metformín er biguanid-lyf sem hefur blóðsykurslækkandi áhrif og lækkar bæði grunnglúkósa og glúkósa eftir máltíð í blóðvökva. Það eykur ekki insúlínseytingu og skapar því ekki blóðsykurfall.

Metformín getur virkað á þrennan hátt:

- Með því að draga úr glúkósaframleiðslu í lifur með hemlun glúkósanýmyndunar og niðurbrots glýkógens
- Í vöðva, með því að auka lítillega næmi fyrir insúlíni og bæta upptöku og notkun glúkósa sem kemur utan að
- Með því að seinka glúkósa frásogi.

Metformín hvetur samruna glýkógens innan frumna með því að hafa áhrif á glýkógenþéttni. Metformín eykur flutningsgetu ákveðinna gerða flutningsefna sem flytja hinum glúkósa (GLUT-1 og GLUT - 4).

Hjá mönnum hafði metformín jákvæð áhrif á fituefnaskipti hver sem áhrifin voru á blóðsykur. Þetta kom fram við venjulega meðferðarskammta í meðallöngum eða langtíma klínískum samanburðarrannsóknum: metformín dregur úr heildarkólesteróli, LDLc og þriglyseríðsmagni.

Slembiröðuð framsýn rannsókn sýndi fram á langtíma ávinning af hámarksstjórnun glúkósa í blóði hvað varðar sykursýki af tegund 2. Greining á niðurstöðum hvað varðar of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að hafa mistekist við megrun eingöngu sýndi fram á:

- Greinilega minnkun á heildaráhættu á mörgum kvillum sem tengdust sykursýki í metformín höpnum (29,8 tilfelli/1.000 sjúklingaár) miðað við megrun eingöngu (43,3 tilfelli/1.000 sjúklingaár),  $p = 0,0023$  og miðað við súlfónýlúrea og insúlín einlyfjáhópana (40,1 tilfelli/1.000 sjúklingaár),  $p = 0,0034$
- Greinilega minnkun á heildaráhættu á dauða tengdum sykursýki: metformín 7,5 tilfelli/1.000 sjúklinga-ár, megrun eingöngu 12,7 tilfelli/1.000 sjúklingaár,  $p = 0,017$
- Greinilega minnkun á heildaráhættu á dauða: metformín 13,5 tilfelli/1.000 sjúklingaár miðað við megrun eingöngu 20,6 tilfelli/1.000 sjúklingaár, ( $p = 0,011$ ) og miðað við samsettu súlfónýlúrea og insúlín einlyfjáhópana 18,9 tilfelli/1.000 sjúklingaár ( $p = 0,021$ )
- Greinilega minnkun á heildaráhættu á kransæðastíflu: metformín 11 tilfelli/1.000 sjúklingaár, megrun eingöngu 18 tilfelli/1.000 sjúklingaár, ( $p = 0,01$ ).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verið fram niðurstöður úr rannsóknum á Glubrava hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Glubrava

Jafngildisrannsóknir hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum hafa sýnt að Glubrava sé jafngilt við gjöf af pioglitazón og metformín í aðskildum töflum.

Fæða hafði engin áhrif á AUC og  $C_{max}$  pioglitazóns þegar Glubrava var gefið heilbrigðum sjálfbodaliðum. Hvað varðaði metformín voru hins vegar meðal AUC og  $C_{max}$  lægra (13% og 28% hver um sig) eftir fæðu.  $T_{max}$  var seinkað með fæðu um það bil 1,9 klst. fyrir pioglitazón og 0,8 klst. fyrir metformín.

Eftirfarandi staðhæfingar lýsa lyfjahvarfaeiginleikum virkra innihaldsefna Glubrava.

### Pioglitazón

#### *Frásög*

Pioglitazón frásogast hratt eftir inntöku og næst hámarksþéttni óbreytts pioglitazóns í plasma venjulega 2 tímum eftir inntöku. Plasmáþéttni var skammtaháð við skammta á bilinu 2 - 60 mg. Stöðug þéttni næst eftir 4 - 7 daga inntöku. Endurteknir skammtar valda ekki uppsöfnun lyfsins eða umbrotsefna. Matur hefur ekki áhrif á frásög. Aðgengi er meira en 80%.

#### *Dreifing*

Áætlað dreifingarrúmmál hjá mönnum er 0,25 l/kg.

Pioglitazón og öll virk umbrotsefni eru mikið próteinbundin (> 99%).

#### *Umbrot*

Pioglitazón umbrotnar mikið í lifur með hýdroxýleringu alifatískra metýlenhópa, sem fer aðallega um cytókróm P450 2C8, þrátt fyrir að önnur isoform geti tengst umbrotum í minna mæli. Þrjú af sex þekktum umbrotsefnum eru virk (M-II, M-III og M-IV). Þegar tekið hefur verið tillit til virkni, þéttni og próteinbindingar eru pioglitazón og umbrotsefnið M-III jafn virk. Á sama grundvelli er M-IV u.þ.b. þrefalt virkara en pioglitazón, en virkni M-II er minnst.

*In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt nein merki þess að pioglitazón hemji neinn af undirflokkum cytókróms P450. Engin örvun finnst á helstu örvanlegu P450 isoensímum 1A, 2C8/9 og 3A4 í mönnum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglitazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfhrif né lyfjahvörf digoxíns, warfaríns, phenprocoumon og metformíns. Sýnt hefur verið fram á aukningu á styrk pioglitazóns í plasma þegar það er gefið samhliða gemfibrozili (sem er cytókróm P450 2C8 hemill), en minnkun á styrk pioglitazóns í plasma þegar það er gefið samhliða rifampicini (P450 2C8 örvi) (sjá kafla 4.5).

#### *Brotthvarf*

Eftir inntöku geislamerkts pioglitazóns í mönnum, voru heimtur á geislavirkni aðallega í saur (55%) og í minna mæli í þvagi (45%). Í dýrum finnst einungis smávægilegt magn af óbreyttu pioglitazóni í þvagi eða saur. Helmingunartími óbreytts pioglitazóns í plasma er 5 til 6 klst. og fyrir virk umbrotsefni 16 til 23 klst.

#### *Línulegt/ólinulegt samband*

Einskammtarannsóknir sýna fram á línulegt samband lyfjahvarfa á ráðlagða skammtatímabilinu.

### *Aldraðir*

Lyfjahlvörf eftir að stöðug þéttni hefur náðst er svipuð hjá sjúklingum 65 ára og eldri og hjá ungum sjúklingum.

### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Þéttni pioglitazóns og umbrotsefna þess í plasma er lægri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum, en eftir inntöku er úthreinsun pioglitazóns svipuð. Því er þéttni af fríu (óbundnu) pioglitazóni óbreytt.

### *Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi*

Heildar plasmaþéttni pioglitazóns er óbreytt, en með auknu dreifingarrúmmáli. Innri úthreinsun er því lægri og tengist hækkun á fríu pioglitazóni.

## Metformín

### *Frásög*

Eftir inntöku skammts af metformíni, næst  $T_{max}$  á 2,5 klst. Heildaraðgengi 500 mg metformíntöflu er u.þ.b. 50 - 60% hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku skammts var ófrásogað hlutfall sem fannst í hægðum 20 - 30%.

Eftir inntöku er frásög metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gert er ráð fyrir að lyfjahlvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg. Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug þéttni í blóðvökva innan 24 - 48 klst. og er hún venjulega minni en 1  $\mu\text{g/ml}$ . Í klínískum samanburðarrannsóknum fór hámarksþéttni metformíns í blóðvökva ( $C_{max}$ ) ekki fram úr 4  $\mu\text{g/ml}$ , jafnvel við hámarksskammta.

Fæða dregur úr og seinkar örlítið frásogi metformíns. Í kjölfar lyfjagjafar með 850 mg skammti kom í ljós 40% lægri hámarksþéttni í blóðvökva, 25% minnkun AUC og 35 mínútna lenging tíma fram að hámarksþéttni í blóðvökva. Óvíst er um klínískt vægi þessarar minnkunar.

### *Dreifing*

Próteinbinding í blóðvökva er nánast engin. Metformín dreifist í rauð blóðkorn. Hámarksþéttni er lægri í blóði en blóðvökva og birtist á svipuðum tíma. Rauðu blóðkornin eru líklega auka dreifingarráðgjafi. Meðal  $V_d$  var á bilinu 63 - 276 l.

### *Umbrot*

Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa komið fram hjá mönnum.

### *Brotthvarf*

Nýrnaúthreinsun metformíns er > 400 ml/mín. sem gefur til kynna að metformín hverfi brott með gauklasiun og nýrnápluseytingu. Í kjölfar inntöku skammts virðist lokahelmingunartíminn vera u.þ.b. 6,5 klst. Þegar nýrnastarfsemi er skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við það sem gerist með kreatínin og þar með lengist helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til aukins magns metformíns í blóðvökva.

### *Línulegt/ólínulegt samband*

Eftir inntöku er frásög metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gert er ráð fyrir að lyfjahlvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engar dýraránnsóknir hafa verið framkvæmdar á samsetningu Glubrava. Eftirfarandi upplýsingar komu fram í rannsóknum framkvæmdum á pioglitazóni eða metformíni, hvoru í sínu lagi.

## Pioglitazón

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum, hundum og öpum, fannst aukning á plasmarúmmáli, blóðleysi og afturkræf utanmiðju ofstækkun hjarta. Auk þess fundust aukin fituupphleðsla og fituiferð. Þessi einkenni fundust í öllum dýrategundunum við plasmabéttni sem er  $\leq 4$  sinnum hærrí en við klíníska notkun. Í dýrarannsóknum á pioglitazóni sáust greinilegar hömlur á vexti fósturs. Það var rakið til verkunar pioglitazóns sem dregur úr hækkun insúlíns í blóði á meðgöngu og aukins insúlínviðnáms á meðgöngu, sem dregur úr aðgengi fóstursins að efnum sem eru nauðsynleg fyrir vöxt þess.

Í yfirgripsmiklum rannsóknum *in vivo* og *in vitro* fundust engin merki um að pioglitazón hefði eiturverkanir á erfðaeefni. Aukin tíðni ofvaxtar (karl- og kvendýr) og æxla (karldýr) í himnuvef í þvagblöðru fannst hjá rottum sem fengu pioglitazón í allt að 2 ár.

Gengið var út frá því að myndun og tilvist þvagfærasteina og eftirfylgjandi erting og ofvöxtur væru orsök æxlisvaxtar hjá karlkyns rottum. Rannsókn á orsökum sjúkdómsins hjá karlkyns rottum, sem stóð yfir í 24 mánuði, sýndi að gjöf pioglitazóns leiddi til aukinnar tíðni ofvaxtar í þvagblöðru. Þvagsýring með mataræði dró marktækt úr tíðni æxla en kom þó ekki að fullu í veg fyrir nýmyndun æxla. Þegar örkrystallar voru til staðar jókst ofvöxtur en það var þó ekki talin meginástæða ofvaxtarins. Ekki er hægt að útiloka mikilvægi þessara niðurstæðna um æxlisvaldandi áhrif hjá karlkyns rottum fyrir menn.

Ekki fundust nein merki um æxlismyndun hjá músum af báðum kynjum. Ofvöxtur í þvagblöðru fannst ekki hjá hundum eða öpum eftir allt að 12 mánaða meðferð með pioglitazóni.

Í dýramódeli fyrir arfgeng kirtilsepager (adenomatous polyposis, FAP), jók meðferð með tveimur öðrum thiazolidinedionum fjölda æxla í ristli. Mikilvægi þessara breytinga er óþekkt.

## Metformín

Forklínísk gögn varðandi metformín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkrystallaður sellulósi  
Povidon (K30)  
Natríum kroskarmellósi  
Magnesíum sterat

#### Filmuluð

Hýprómellósi  
Makrógol 8000  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.



### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Ál/ál þynnupakkningar.

Pakkningar með 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 180 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. desember 2007  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. nóvember 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VÍÐ NOTKUN LYFSINS

Lyfið er ekki tengt með markaðsleyfi

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Írland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**PAPPAASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Glubrava 15 mg/850 mg filmhúðaðar töflur

pioglitazón/metformin hýdróklóríð

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 15 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð) og 850 mg metformin hýdróklóríð.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla.

14 töflur

28 töflur

30 töflur

50 töflur

56 töflur

60 töflur

90 töflur

98 töflur

180 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Glubrava 15 mg/850 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESID**

PC  
SN  
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Glubrava 15 mg/850 mg töflur

pioglitazón/metformin hýdróklóríð

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Takeda (fyrirtækismerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

**FYRIR DAGATALSPAKKNINGAR:**

Má 1	Má 2
Þri 1	Þri 2
Mi 1	Mi 2
Fi 1	Fi 2
Fö 1	Fö 2
Lau 1	Lau 2
Su 1	Su 2

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

**B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Glubrava 15 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur pioglitazón/metformín hýdróklóríð

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Glubrava og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Glubrava
3. Hvernig nota á Glubrava
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Glubrava
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Glubrava og við hverju það er notað

Glubrava inniheldur pioglitazón og metformín sem eru sykursýkislyf, notuð til að hafa stjórn á blóðsykursgildum.

Það er notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2 (insúlínsóháð) hjá fullorðnum þegar meðferð með metformíni einu sér er ekki fullnægjandi. Þessi tegund 2 af sykursýki kemur venjulega fram á fullorðinsárum einkum sem afleiðing af ofþyngd einstaklingsins og þegar líkaminn annað hvort framleiðir ekki nóg insúlín (hormón sem stýrir magni blóðsykurs) eða getur ekki nýtt nægilega vel það insúlín sem hann framleiðir.

Glubrava aðstoðar við stjórnun blóðsykurs með því að stuðla að betri nýtingu þess insúlíns sem líkaminn framleiðir, ef þú ert með sykursýki af tegund 2. Ef sykurstjórnun batnar ekki hjá þér þremur til sex mánuðum eftir að þú byrjar meðferð með Glubrava skal hætta lyfjagjöfni.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Glubrava

##### Ekki má nota Glubrava

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pioglitazóni, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með hjartabilun eða hefur einhvern tíma haft hjartabilun.
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall, haft alvarlegan blóðrásarvanda ásamt losti, eða öndunarerfiðleikum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú neytir mikils magns áfengis (annaðhvort daglega eða af og til).
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- ef þú ert með eða hefur haft krabbamein í þvágblöðru.
- ef þú ert með blóð í þvagi sem læknirinn hefur ekki rannsakað.
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

- ef þú ert með alvarlega sýkingu eða vökvatap.
- ef þú áætlar að láta taka ákveðna gerð af röntgenmynd þar sem litarefni er sprautað í þig, leitaðu ráða hjá læknum því þú þarft að hætta að taka Glubrava í tiltekinn tíma fyrir og eftir myndatökuna.
- ef þú ert með barn á brjósti.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Glubrava er notað (sjá einnig kafla 4)

- ef þú ert með hjartavandamál. Hjartabilun kom fram hjá sumum sjúklingum með langvarandi sykursýki af tegund 2 og hjartasjúkdóm eða sem höfðu fengið heilablóðfall og fengu meðferð með pioglitazóni og insúlíni samhliða. Láttu lækinn vita eins fljótt og unnt er ef þú finnur fyrir einkennum hjartabilunar svo sem óeðlilegri mæði eða skyndilegri þyngdaraukningu eða staðbundnum þrota (þjúgi).
- ef þú safnar vökva eða ert með vandamál vegna hjartabilunar, einkum ef þú ert eldri en 75 ára. Ef þú tekur bólgueyðandi lyf sem geta einnig valdið vökvasöfnun og þrota, verður þú að láta lækinn vita.
- ef þú ert með sérstaka tegund sykursýki sem leggst á augu og nefnist blettþjúgur (þjúgur í aftari hluta augans), leitaðu ráða hjá læknum ef þú finnur fyrir einhverjum breytingum á sjón.
- ef þú ert með blöðrur á eggjastokkunum (fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum). Líkur á þungun gætu aukist vegna þess að þú gætir haft egglos aftur þegar þú tekur Glubrava. Notaðu viðeigandi getnaðarvarnir til að forðast óæskilega þungun, ef þetta á við um þig.
- ef þú ert með lifrarástandamál. Áður en þú byrjar að taka Glubrava verður tekin blóðprufa til að kanna lifrarstarfsemi hjá þér. Þetta próf skal endurtaka reglulega. Láttu lækinn vita eins fljótt og hægt er ef þú finnur fyrir einkennum sem benda til lifrarástandamála (svo sem ógleði án skýringar, uppköstum, magaverk, þreytu, lystarleysi og/eða dökku þvagi) þar sem kanna þarf lifrarstarfsemi hjá þér.

Blóðkornum gæti einnig fækkað hjá þér (blóðleysi).

Læknir kann að taka blóðsýni reglulega til að fylgjast með blóðkornagildum þínum og lifrarstarfsemi.

### Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Glubrava getur valdið aukaverkun sem kemur órsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrnir starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

**Hættu að taka Glubrava í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort** (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

**Hættu að taka Glubrava og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar**, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Meðan á meðferð með Glubrava stendur mun lækinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftar ef þú ert í hópi aldgraða og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Glubrava meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Glubrava.

### **Blóðsykurslækkun**

Ef þú tekur Glubrava samhliða öðrum lyfjum við sykursýki eru meiri líkur á að blóðsykurinn falli niður fyrir eðlileg mörk (blóðsykurslækkun). Ef þú finnur fyrir einkennum blóðsykurslækkunar svo sem þróttleysi, svima, auknum svita, hröðum hjartslætti, sjóntruflunum eða erfðleikum við að halda einbeiti skaltu neyta sykurs til að hækka blóðsykursgildin á ný. Spurðu lækninn eða lyfjafræðinginn um frekari upplýsingar ef þú ert í vafa um hvernig á að þekkja einkennin. Ráðlagt er að hafa á sér nokkra sykurmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa. Kanna þarf sykursgildi í blóði þínu eða þvagi reglulega.

### **Beinbrot**

Fleiri beinbrot komu fram hjá sjúklingum, sérstaklega konum sem taka pioglitazón. Læknirinn mun taka tillit til þessa þegar hann meðhöndlar sykursýkina.

### **Börn og unglingar**

Notkun handa börnum og unglingum yngri en 18 ára er ekki ráðlögð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Glubrava**

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur jöð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Glubrava fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Glubrava.

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Glubrava. Þetta er vegna þess að sum lyf geta veikt eða styrkt áhrif Glubrava á blóðsykursgildi þín.

Eftirfarandi lyf geta aukið á lækkun blóðsykursáhrifa Glubrava. Þetta getur leitt til hættu á blóðsykurslækkun (lágs blóðsykurs):

- gemfibrozil (notað til að draga úr háum kólesterólgildum)
- angíótensín breytiensím (ACE) hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar (til meðferðar við háum blóðþrýstingi)
- cimetidín (til að draga úr magasýru)

Eftirfarandi lyf geta dregið úr lækkun blóðsykursáhrifa Glubrava. Þetta getur leitt til hættu á blóðsykurshækkun (hás blóðsykurs):

- rifampícín (til að meðhöndla berkla og aðrar sýkingar)
- barksterar (til að meðhöndla ofnæmi og bólgu)
- beta-2-örvar (til að meðhöndla astma)
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf) (til að meðhöndla háan blóðþrýsting)

Annað:

Lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgu (bólguþjófandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbuprofén og celecoxib)

### **Notkun Glubrava með áfengi**

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Glubrava er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“).

### **Meðganga og brjóstagjöf**

- þú verður að láta lækinn vita ef þú ert þunguð, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð. Þú ættir ekki að nota þetta lyf ef þú ert þunguð. Ef þú hyggst verða þunguð mun lækinn ráðleggja þér að hætta töku lyfsins.
- ekki nota þetta lyf ef þú ert með barn á brjósti eða áformar brjóstagjöf (sjá kaflann „Ekki má nota Glubrava“).

### **Akstur og notkun véla**

Þetta lyf hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, en gætið varúðar ef sjóntruflanir koma fram.

### **Glubrava inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Glubrava**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á dag. Ef nauðsynlegt er ráðleggur lækinn þér aðra skammtastærð. Lækinn gæti ávísað minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi, en hann gæti þurft að gefa hann sem aðskildan skammt af píóglítazóntöflum og metformíntöflum.

Þú skalt gleypa töflurnar með glasi af vatni. Taka má töflurnar með eða rétt eftir mat til að minnka líkurnar á magavandamálum.

Ef þú fylgir ráðleggingum um sérstakt mataræði fyrir sykursjúka, skaltu halda því áfram á meðan þú tekur Glubrava.

Fylgstu reglulega með líkamsþyngd; ef þú þyngist, skaltu segja læknum frá því.

Lækinn mun senda þig reglulega í blóðrannsókn meðan á Glubrava meðferð stendur til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Í það minnsta einu sinni á ári (oftar ef þú ert aldraður eða átt við nýrnvandamál að stríða) mun lækinn þinn athuga hvort nýrun starfi eðlilega.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur af slysi of margar töflur, eða einhver annar en þú tekur lyfið eða barn tekur lyfið, hafðu þá strax samband við lækni eða lyfjafræðing. Blóðsykurinn getur fallið niður fyrir eðlileg mörk og hann má hækka með heyslu sykurs. Ráðlagt er að hafa á sér nokkra sykursmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa.

### **Ef gleymist að taka Glubrava**

Takið Glubrava daglega samkvæmt fyrirmælum. Ef þú gleymir samt sem áður að taka skammt, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og bara taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Glubrava**

Glubrava skal nota á hverjum degi til þess að það verki á réttan hátt. Ef notkun Glubrava er hætt, getur blóðsykurinn hækkað. Ræddu við lækinn áður en þú hættir meðferðinni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjúklingar hafa einkum fundið til eftirfarandi, alvarlegra aukaverkana:

Glubrava getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Glubrava og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Krabbamein í þvagblöðru hefur komið fyrir í sjaldgæfum tilvikum (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) hjá sjúklingum sem taka Glubrava. Einkenni eru m.a. blóð í þvagi, sársauki við þvaglát og skyndileg þvaglátsþörf. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skalt þú tala við lækinn eins fljótt og hægt er.

Staðbundin bólga (þjúgur) er einnig algeng (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá sjúklingum sem taka Glubrava ásamt insúlíni. Ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum skaltu tala við lækinn eins fljótt og hægt er.

Beinbrot eru algeng (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá kvenkyns sjúklingum sem taka Glubrava og hefur einnig verið greint frá þeim hjá karlkyns sjúklingum sem taka Glubrava (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Einnig hefur verið tilkynnt um þokusýn vegna bólgu (eða vökva) á aftari hluta auga (blettabjúgur) hjá sjúklingum sem taka Glubrava (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Ef þú færð þessi einkenni í fyrsta skipti skaltu hafa samband við lækinn við fyrsta tækifæri. Þú skalt einnig hafa samband við lækinn eins fljótt og mögulegt er ef þú ert þegar með þokusýn og einkennin versna.

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum) hjá sjúklingum sem nota Glubrava. Hættu strax að nota lyfið og hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofsakláða og þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem taka Glubrava

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- magaverkur
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- lystarleysi

Algengar

- þyngdaraukning
- höfuðverkur
- sýking í loftvegum
- sjóntruflanir
- liðverkir
- getuleysi
- blóð í þvagi
- fækkun blóðkorna (blóðleysi)
- doði
- bragðtruflanir

Sjaldgæfar

- skútabólga
- uppbemba
- svefnleysi

Koma örsjaldan fyrir

- minna magn B<sub>12</sub> vítamíns í blóðinu
- roði á húð
- kláði í húð
- upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði)

Tíðni ekki þekkt

- lifrabólga
- lifrin starfar ekki eins vel og hún ætti að gera (breytingar á lifrarensímum)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Glubrava

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagur eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Glubrava inniheldur

- Virku innihaldsefni eru pioglitazón og metformín hýdróklóríð. Hver tafla inniheldur 15 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð) og 850 mg metformín hýdróklóríð.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, povidon (K30), kroskarmellósi natríum, magnesíum sterat, hýprómellósi, makrógol 8000, talkúm og títantvíoxíð (E171).

### Lýsing á útliti Glubrava og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar (töflur) eru hvítar til beinhvítar, aflangar, kúptar, upphleyptar með ‘15/850’ á annarri hliðinni og ‘4833M’ á hinn. Þær eru í ál/álþynnupakkningum sem innihalda 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eða 180 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.



**Markaðsleyfishafi:**

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

**Framleiðandi:**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi