

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Glubrava 15 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Tablettene er hvite til off-white, ovale, filmdrasjerte og merket med '15/850' på den ene siden og '4833M' på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Glubrava er indisert som annenlinjebehandling av voksne pasienter med diabetes mellitus type 2, spesielt overvektige pasienter, med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross maksimal tolererte dose oral metformin som monoterapi.

Etter initiering av behandling med pioglitazon bør pasienter undersøkes etter 3 til 6 måneder for å vurdere om behandlingsrespons er tilfredsstillende (f.eks. reduksjon av HbA<sub>1c</sub>). Hos pasienter som ikke viser tilfredsstillende respons bør behandling med pioglitazon seponeres. I lys av mulig risiko ved langvarig behandling, bør forskrivere bekrefte at fordelene ved pioglitazon er opprettholdt ved etterfølgende rutineundersøkelser (se pkt. 4.4).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

#### Voksne med normal nyrefunksjon (GFR ≥ 90 ml/min)

Anbefalt dose Glubrava er 30 mg pioglitazon daglig i tillegg til 1700 mg metforminhydroklorid daglig (denne dosen oppnås med én tablett Glubrava 15 mg/850 mg, tatt to ganger daglig).

Dosetitrering med pioglitazon (i tillegg til optimal metformindose) bør vurderes før pasienten går over til Glubrava.

Når det er klinisk egnet, kan en direkte overgang fra metformin monoterapi til Glubrava vurderes.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Siden metformin utskilles via nyrene, og eldre pasienter har en tendens til nedsatt nyrefunksjon, bør eldre pasienter som tar Glubrava få sin nyrefunksjon kontrollert regelmessig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Leger bør starte behandling med den lavest tilgjengelige dosen og øke dosen gradvis, spesielt hvis pioglitazon brukes i kombinasjon med insulin (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt).

### Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med Glubrava hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Glubrava er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazon
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering. Maksimal daglig dose er 45 mg.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
< 30	Metformin er kontraindisert.	

### Nedsatt leverfunksjon

Glubrava bør ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Glubrava hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Tablettene bør svelges med et glass vann. Dersom Glubrava tas med eller rett etter et måltid, kan det redusere gastrointestinale symptomer som forbindes med metformin.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Glubrava er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Hjertesvikt eller tidligere hjertesvikt (NYHA klasse I til IV)
- Nåværende blærekreft eller som tidligere har hatt blærekreft
- Ikke tidligere undersøkt makroskopisk hematuri
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake vevshypoksi, som hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig hjerteinfarkt, sjokk
- Nedsatt leverfunksjon
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min)

- Akutte tilstander med potensiell innvirkning på nyrefunksjonen, som:
  - Dehydrering
  - Alvorlig infeksjon
  - Sjokk
- Intravaskulær administrasjon av joderte kontrastmidler (se pkt. 4.4)
- Amming (se pkt. 4.6)

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det finnes ingen klinisk erfaring med pioglitazon i trippelkombinasjon med andre orale antidiabetika.

##### Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør Glubrava seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta Glubrava og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet (< 7,35), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

##### Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR < 30 ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

Redusert nyrefunksjon hos eldre pasienter er hyppig og asymptomatisk. Særlig forsiktighet bør utvises i situasjoner der nyrefunksjonen kan bli nedsatt, for eksempel ved initiering av antihypertensiv behandling eller diuretisk behandling og ved starten av behandling med et NSAID.

##### Væskeretensjon og hjertesvikt

Pioglitazon kan forårsake væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Ved behandling av pasienter som har minst en risikofaktor for utvikling av kongestiv hjertesvikt (f.e.k.s. tidligere myokardinfarkt eller symptomatisk koronarsykdom eller eldre pasienter), bør man starte med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning eller ødem, særlig de med redusert hjertefunksjon. Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon er brukt i kombinasjon med insulin eller er brukt av pasienter med tidligere hjertesvikt. Siden både insulin og Glubrava er assosiert med væskeretensjon, kan samtidig bruk øke risikoen for ødemer. Tilfeller av perifert ødem og hjertesvikt er rapportert etter markedsføring hos pasienter som samtidig bruker pioglitazon og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler inklusiv COX-2-hemmere. Behandling med Glubrava bør avsluttes ved forverring av kardial status.

En studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter er gjennomført hos pasienter under 75 år med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse. Pioglitazon eller placebo ble lagt til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i inntil 3,5 år. Denne studien viste en økning i rapporter om hjertesvikt. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien.

### Eldre

Kombinasjonsbruk med insulin bør vurderes med forsiktighet hos eldre pasienter på grunn av økt risiko for alvorlig hjertesvikt.

I lys av aldersrelaterte risikofaktorer (spesielt blærekreft, brudd og hjertesvikt) bør nytte/risiko-forholdet vurderes nøye, både før og under behandling hos eldre.

### Blærekreft

Tilfeller av blærekreft har blitt hyppigere rapportert i en meta-analyse fra kontrollerte kliniske studier med pioglitazon (19 tilfeller blant 12 506 pasienter, 0,15 %) sammenlignet med kontrollgrupper (7 tilfeller blant 10 212 pasienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % KI 1,11-6,31, p=0,029). Etter eksklusjon av pasienter som var blitt eksponert for studielegemidlet i mindre enn ett år ved blærekreftdiagnosen, var det 7 tilfeller (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene. Epidemiologiske studier har også antydnet en liten, økt risiko for blærekreft hos diabetiske pasienter behandlet med pioglitazon. Det ble imidlertid ikke påvist en statistisk signifikant økning av risiko i alle studiene.

Risikofaktorer for blærekreft bør vurderes før initiering av pioglitazonbehandling (risikofaktorer inkluderer alder, røykevaner, eksponering overfor enkelte yrkesrelaterte eller kjemoterapeutiske midler, f.eks. cyklofosamid eller tidligere strålebehandling i bekkenområdet). Enhver årsak til makroskopisk hematuri bør undersøkes før initiering av pioglitazonbehandling.

Pasienter bør oppfordres til å kontakte legen sin umiddelbart hvis makroskopisk hematuri eller andre symptomer som dysuri eller blæretenesmer oppstår i løpet av behandlingen.

### Monitorering av leverfunksjon

Det finnes sjeldne rapporter om forhøyede leverenzymmer og hepatocellulær dysfunksjon ved bruk etter markedsføring med pioglitazon (se pkt. 4.8). Selv om dette har vært fatalt i svært sjeldne tilfeller, har en årsakssammenheng ikke blitt fastslått.

Det anbefales derfor at pasienter som behandles med Glubrava får målt sine leverenzymmer regelmessig. Leverenzymene bør sjekkes før initiering av Glubrava -behandling hos alle pasienter. Glubrava -behandling bør ikke initieres hos pasienter med forhøyede leverenzymmer (ALAT > 2,5 x øvre normalgrense) eller med andre tegn på leversykdom.

Etter initiering av Glubrava -behandling, er det anbefalt at leverenzymene sjekkes regelmessig i henhold til klinisk skjønn. Hvis ALAT-nivåene øker til 3 x øvre normalgrense under Glubrava -behandling, bør leverenzymnivåene undersøkes igjen så raskt som mulig. Hvis ALAT forblir > 3 x øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Hvis en pasient utvikler symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon, inkludert uforklarlig kvalme, oppkast, abdominalsmerter, fatigue, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymene sjekkes. Avgjørelsen om pasienten skal fortsette Glubrava -behandlingen bør baseres på klinisk vurdering i påvente av laboratorieresultater. Hvis gulsott observeres, bør legemidlet seponeres.

### Vektøkning

I kliniske studier med pioglitazon ble det observert en doserelatert vektøkning, som kan skyldes fettakkumulering og kan i noen tilfeller være assosiert med væskeretensjon. I visse tilfeller kan vektøkning være symptom på hjertesvikt, og vekten bør derfor overvåkes nøye.

## Hematologi

Det ble sett en liten reduksjon i gjennomsnittlig hemoglobin (4 % relativ reduksjon) og hematokritverdi (4,1 % relativ reduksjon) under behandling med pioglitazon, samsvarende med hemodilusjon. Tilsvarende endringer ble sett hos pasienter behandlet med metformin (hemoglobin 3-4 % og hematokritverdi 3,6-4,1 % relativ reduksjon) i de komparatorkontrollerte studiene med pioglitazon.

## Hypoglykemi

Pasienter som får pioglitazon som kombinasjonsterapi med et sulfonylureapreparat kan ha risiko for doserelatert hypoglykemi og dosereduksjon av sulfonylureapreparat kan være nødvendig.

## Øyesykdommer

Nyoppstått eller forverret diabetisk makulaødem med redusert synsskarphet har blitt rapportert etter markedsføring med tiazolidinedioner, inkludert pioglitazon. Mange av disse pasientene rapporterte samtidig perifert ødem. Det er ukjent om det finnes en direkte sammenheng mellom pioglitazon og makulaødem, men forskrivere må være klar over muligheten for makulaødem hvis pasienter rapporterer problemer med synsskarphet. En passende oftalmologisk undersøkelse bør vurderes.

## Kirurgi

Da Glubrava inneholder metforminhydroklorid, må det seponeres ved kirurgiske inngrep under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

## Administrering av jodert kontrastmiddel

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Glubrava skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

## Polycystisk ovariesyndrom

Som en konsekvens av økt virkning av insulin, kan pioglitazonbehandling hos pasienter med polycystisk ovariesyndrom føre til fornyet egglosning. Disse pasientene har større risiko for å bli gravide. Pasientene bør være oppmerksomme på risikoen for graviditet. Dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

## Annet

I en samleanalyse av rapporter om bivirkninger fra randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier er det sett økt insidens av frakturer hos kvinner (se pkt. 4.8).

Kalkulert insidens av frakturer var 1,9 frakturer pr. 100 pasientår hos kvinner som var behandlet med pioglitazon og 1,1 frakturer pr. 100 pasientår hos kvinner behandlet med komparator. Observert risikoøkning for frakturer for kvinner inkludert i dette datagrunnlaget med pioglitazon er derfor 0,8 frakturer pr 100 pasientår.

Noen epidemiologiske studier antydte lignende økt risiko hos både menn og kvinner. Risikoen for frakturer skal tas i betraktning ved langtidsbehandling med pioglitazon hos pasienter (se pkt. 4.8).

Pioglitazon bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering av cytokrom P450 2C8 inhibitorer (for eksempel gemfibrozil) eller indukere (for eksempel rifampicin). Glykemisk kontroll bør monitoreres nøye. Dosejustering av pioglitazon innenfor anbefalt doseringsområde eller endring i diabetesbehandling bør vurderes. (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført for Glubrava. Følgende utsagn reflekterer den tilgjengelige informasjonen om virkestoffene (pioglitazon og metformin).

##### Pioglitazon

Samtidig bruk av pioglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av cytokrom P450 2C8) er rapportert å gi 3-dobbel økning i AUC for pioglitazon. Ettersom dette kan medføre økt risiko for doserelaterte bivirkninger, kan en reduksjon av pioglitazondosen være nødvendig ved samtidig administrering av gemfibrozil. Nøye monitorering av glykemisk kontroll bør vurderes (se pkt. 4.4). Det er rapportert at samtidig bruk av pioglitazon og rifampicin (en induker av cytokrom P450 2C8) gir 54 % reduksjon i AUC for pioglitazon. Økning av pioglitazondosen kan være nødvendig ved samtidig administrering av rifampicin. Nøye monitorering av glykemisk kontroll bør vurderes (se pkt. 4.4).

Glukokortikoider (systemiske og lokale), beta-2-agonister og diuretika har intrinsisk hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres og hyppigere kontroll av blodglukosen utføres, spesielt ved starten av behandlingen. Hvis nødvendig, bør dosen til det antihyperglykemiske legemidlet justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

Hemmere av angiotensinkonverterende enzym (ACE-inhibitorer) kan redusere blodglukosenivåene. Hvis nødvendig, bør dosen av det antihyperglykemiske legemidlet justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har noen relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin, warfarin, fenpropukumon eller metformin. Studier hos menneske tyder ikke på induksjon av de viktigste induerbare cytokrom P450-enzymene, 1A, 2C8/9 eller 3A4. I studier *in vitro* er det ikke vist inhibering av noen subtyper av cytokrom P450. Interaksjoner med substanser som metaboliseres av disse enzymene, f.eks. orale prevensjonsmidler, ciklosporin, kalsiumkanalblokkere eller HMG-CoA- reductasehemmere, forventes ikke.

##### Metformin

###### Samtidig bruk anbefales ikke

###### Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

###### Joderte kontrastmidler

Glubrava må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

###### Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med Glubrava, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) kan interagere med metformin ved å konkurrere om felles tubulære transportsystemer. En studie på syv friske, frivillige viste at cimetidin, gitt som 400 mg to ganger daglig, økte den systemiske metformin-eksponeringen (AUC) med 50 % og  $C_{max}$  med 81 %. Nøyte monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innen anbefalt doseområde og endring i diabetes-behandling bør derfor vurderes når kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon gis samtidig.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder / Prevensjon hos menn og kvinner

Glubrava anbefales ikke brukt hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon. Behandling med Glubrava bør seponeres dersom pasienten ønsker å bli gravid.

##### Graviditet

###### *Pioglitazon*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av pioglitazon hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

###### *Metformin*

Det er begrenset mengde data på bruk av metformin hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter og indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Glubrava bør ikke brukes under graviditet. Ved graviditet bør behandlingen med Glubrava seponeres.

##### Amming

Det er ukjent om pioglitazon og metformin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av pioglitazon og metformin i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Glubrava er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

##### Fertilitet

I fertilitetsstudier med pioglitazon hos dyr var det ingen effekt på kopulasjon, befruktning eller fertilitetsindeks.

Fertilitet hos hann- og hunnrotte ble ikke påvirket ved administrering av metformin i doser på inntil 600 mg/kg daglig, noe som er ca 3 x maksimal anbefalt daglig dose hos menneske basert på sammenligninger av kroppsoverflater.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Glubrava har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som får synsforstyrrelser bør imidlertid være forsiktige ved kjøring eller bruk av maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det er utført kliniske studier både med Glubrava-tabletter og samtidig administrering av pioglitazon og metformin (se pkt. 5.1). Abdominale smerter, diaré, nedsatt appetitt, kvalme og oppkast kan forekomme i oppstarten av behandlingen. Disse bivirkningene er svært vanlige, men går vanligvis over av seg selv i de fleste tilfeller. Laktacidose er en alvorlig bivirkning som kan oppstå svært sjelden



(< 1/10 000) (se pkt. 4.4), og andre bivirkninger slik som beinfraktur, vektøkning og ødem er vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) (se pkt. 4.4).

### Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i dobbeltblinde studier og etter markedsføring er listet nedenfor klassifisert etter MedDRA konvensjonen for frekvens og organklasse. Frekvensene er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver organklasse er bivirkninger presentert etter synkende insidens og synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger	Bivirkningsfrekvens		
	Pioglitazon	Metformin	Glubrava
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>			
infeksjon i øvre luftveier	vanlige		vanlige
sinusitt	mindre vanlige		mindre vanlige
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>			
blærekreft	mindre vanlige		mindre vanlige
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			
anemi			vanlige
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>			
overfølsomhet og allergiske reaksjoner <sup>1</sup>	ikke kjent		ikke kjent
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>			
redusert absorpsjon av vitamin B12 <sup>2</sup>		svært sjeldne	svært sjeldne
laktacidose		svært sjeldne	svært sjeldne
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
hypestesi	vanlige		vanlige
insomni	mindre vanlige		mindre vanlige
hodepine			vanlige
smaksforstyrrelser		vanlige	vanlige
<b>Øyesykdommer</b>			
synsforstyrrelser <sup>3</sup>	vanlige		vanlige
makulaødem	ikke kjent		ikke kjent
<b>Gastrointestinale sykdommer<sup>4</sup></b>			
abdominale smerter		svært vanlige	svært vanlige
diaré		svært vanlige	svært vanlige
flatulens			mindre vanlige
redusert appetitt		svært vanlige	svært vanlige
kvalme		svært vanlige	svært vanlige
oppkast		svært vanlige	svært vanlige
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>			
hepatitt <sup>5</sup>		ikke kjent	ikke kjent
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
erytem		svært sjeldne	svært sjeldne
pruritus		svært sjeldne	svært sjeldne
urtikaria		svært sjeldne	svært sjeldne
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			
beinfraktur <sup>6</sup>	vanlige		vanlige
artralgi			vanlige
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			
hematuri			vanlige

Bivirkninger	Bivirkningsfrekvens		
	Pioglitazon	Metformin	Glubrava
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>			
erekttil dysfunksjon			vanlige
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
ødem <sup>7</sup>			vanlige
<b>Undersøkelser</b>			
vektøkning <sup>8</sup>	vanlige		vanlige
økt alaninaminotransferase <sup>9</sup>	ikke kjent		ikke kjent
unormale verdier i leverfunksjonstester <sup>5</sup>		ikke kjent	ikke kjent

### Beskrivelse av enkelte bivirkninger

<sup>1</sup>Etter markedsføring er det innkommet rapporter om overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter som er behandlet med pioglitazon. Disse reaksjonene inkluderer anafylakse, angioødem og urtikaria.

<sup>2</sup>Redusert absorpsjon av vitamin B12 med reduksjon av serumnivåer har vært forbundet med langtidsbehandling med metformin. En slik etiologi bør overveies hvis en pasient fremviser megaloblastisk anemi.

<sup>3</sup>Synsforstyrrelser er hovedsakelig rapportert tidlig i behandlingen, og er relatert til endringer i blodglukosenivå forårsaket av forbigående endringer av turgiditet og refraksjonsindeks i linsen.

<sup>4</sup>Gastrointestinale sykdommer forekommer hyppigst under oppstart av behandlingen og går i de fleste tilfeller over av seg selv.

<sup>5</sup>Isolerte rapporter: unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som opphører ved seponering av metformin.

<sup>6</sup>En samleanalyse er gjennomført på bivirkningsrapporter på beinfrakturer som bivirkning i randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier hos flere enn 8100 pasienter behandlet med pioglitazon og hos 7400 pasienter behandlet med komparator i inntil 3,5 år. En høyere frakturnrate ble observert hos kvinner som fikk pioglitazon (2,6 %) versus komparator (1,7 %). Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %). I den 3,5 år lange PROactive-studien fikk 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer per 100 pasientår) av kvinnene behandlet med pioglitazon frakturer, sammenlignet med 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer per 100 pasientår) av kvinnene som fikk komparator. Den observerte risiko for frakturer hos kvinner som brukte pioglitazon i denne studien, er derfor 0,5 frakturer per 100 pasientår. Det ble ikke sett økning i antallet frakturer hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %). Etter markedsføring har benfrakturer blitt rapportert hos både mannlige og kvinnelige pasienter (se pkt. 4.4).

<sup>7</sup>I aktiv-komparator kontrollerte studier ble ødem rapportert hos 6,3 % av pasientene som ble behandlet med metformin og pioglitazon. Ved tillegg av sulfonyleurea til metforminbehandlingen ble ødemer sett hos 2,2 % av pasientene. Ødemene var vanligvis av mild til moderat grad og førte vanligvis ikke til seponering av behandlingen.

<sup>8</sup>I aktiv komparator kontrollerte studier ga pioglitazon som monoterapi gjennomsnittlig vektøkning på 2-3 kg i løpet av ett år. Kombinasjonsstudier hvor pioglitazon ble gitt som tillegg til metformin ga en gjennomsnittlig vektøkning på 1,5 kg i løpet av ett år.

<sup>9</sup>I kliniske studier med pioglitazon, var insidensen av økning av ALAT til > 3 x over øvre normalgrense, lik som for placebo, men lavere enn det som ble sett i komparatorgruppene med metformin eller sulfonyleurea. Gjennomsnittsnivå for leverenzymmer ble redusert ved pioglitazonbehandling.

I kontrollerte kliniske studier var forekomsten av rapportert hjertesvikt ved pioglitazonbehandling den samme som ved placebo-, metformin- og sulfonylurea-behandlede pasienter, men økt ved kombinasjonsbehandling med insulin. I en studie hos pasienter med eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, var insidens av alvorlig hjertesvikt 1,6 % høyere for pioglitazon enn for placebo ved tillegg til behandling som inkluderte insulin. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien. Hos pasienter som fikk pioglitazon og insulin i denne studien, ble det observert en høyere andel pasienter med hjertesvikt hos pasienter  $\geq 65$  år sammenlignet med de som var yngre enn 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos pasienter som fikk insulin uten pioglitazon, var forekomsten av hjertesvikt 8,2 % hos de  $\geq 65$  år sammenlignet med 4,0 % hos pasienter yngre enn 65 år. Etter markedsføring av pioglitazon er hjertesvikt rapportert, og hyppigere når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt (se pkt. 4.4).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

### **4.9 Overdosering**

I kliniske studier har pasienter tatt pioglitazon i høyere doser enn den høyeste anbefalte dose på 45 mg daglig. Den høyeste rapporterte dose på 120 mg/dag i fire dager, deretter 180 mg/dag i syv dager medførte ingen symptomer.

En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan føre til laktacidose som er en medisinsk nødtilstand og må behandles på sykehus.

Den mest effektive måten å fjerne laktat og metformin på er hemodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD05.

Glubrava kombinerer to antihyperglykemiske virkestoffer med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes mellitus: pioglitazon, et medlem av tiazolidindion-klassen og metformin, et medlem av biguanid-klassen. Tiazolidindioner virker primært ved å redusere insulinresistens og biguanider virker primært ved å redusere endogen hepatisk glukoseproduksjon.

#### Kombinasjon av pioglitazon og metformin

Den faste dosekombinasjonstabletten med pioglitazon 15 mg/metformin 850 mg to ganger daglig (N=201), pioglitazon 15 mg to ganger daglig (N=189) og metformin 850 mg to ganger daglig (N=210) ble vurdert hos type 2 diabetes mellitus-pasienter med en gjennomsnittlig baseline i HbA<sub>1c</sub> på 9,5 % i en randomisert dobbelblind parallellgruppestudie. Tidligere antidiabetiske legemidler ble avsluttet i 12 uker før målinger av baseline. Etter 24 uker med behandling var det primære endepunkt av midlere avvik fra baseline i HbA<sub>1c</sub> -1,83 % i kombinasjonsgruppen versus -0,96 % i pioglitazongruppen ( $p < 0,0001$ ) og -0,99 % i metformingruppen ( $p < 0,0001$ ).

Sikkerhetsprofilen som ble observert i denne studien, reflekterte de kjente bivirkningene observert med de enkelte legemidlene, og antydte ingen nye sikkerhetsproblemer.

## Pioglitazon

Effekten av pioglitazon kan skyldes en reduksjon i insulinresistens. Pioglitazon synes å virke via aktivering av spesifikke kjernereseptorer (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma) som fører til økt insulinsensitivitet i lever, fett og skjelettmuskelceller hos dyr. Behandling med pioglitazon er vist å redusere hepatisk glukoseproduksjon og å øke perifer glukoseomsetning ved insulinresistens.

Fastende og postprandial glykemisk kontroll forbedres hos pasienter med diabetes mellitus type 2. Den forbedrede glykemiske kontrollen er assosiert med reduksjon i både fastende og postprandiale insulinkonsentrasjoner i plasma. En klinisk studie med pioglitazon vs gliklazid monoterapi, ble forlenget til to år for å vurdere tid til behandlingssvikt (definert som  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  etter første seks måneders behandling). Kaplan-Meier analyser viste kortere tid til behandlingssvikt hos pasienter behandlet med gliklazid sammenlignet med pioglitazon. Ved toårskontroll var glykemisk kontroll (definert som  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) opprettholdt hos 69 % av pasientene behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50 % av gliklazidpasientene. I en studie over to år med kombinasjonsbehandling som sammenlignet pioglitazon med gliklazid som tillegg til metformin, var glykemisk kontroll målt som gjennomsnittlig endring i  $HbA_{1c}$  fra baseline, lik i behandlingsgruppene etter ett år. Forverring av  $HbA_{1c}$  i løpet av andre år, var langsommere for pioglitazon enn for gliklazid.

I en placebokontrollert studie ble pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på tross av tre måneders insulinoptimalisering, randomisert til pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Pasienter som fikk pioglitazon hadde en gjennomsnittlig reduksjon i  $HbA_{1c}$  på 0,45 % og en reduksjon i insulindose sammenlignet med de som fortsatte på insulin alene.

HOMA- analyser viser at pioglitazon bedrer betacellefunksjon og øker insulinsensitiviteten. Kliniske studier over to år har vist at denne effekten vedvarer.

I kliniske studier på ett år, ga pioglitazon entydig statistisk signifikant reduksjon i albumin/kreatinin-ratio sammenlignet med baseline.

Effekten av pioglitazon (45 mg monoterapi vs. placebo) ble undersøkt i en mindre 18-ukers studie hos pasienter med type 2 diabetes. Pioglitazon ble forbundet med en signifikant vektøkning. Mengden av abdominalt fett ble signifikant redusert, mens det var en økning i ekstra-abdominalt fett. Tilsvarende endringer i kroppsfettfordeling som skyldes pioglitazon har medført en forbedring i insulinsensitivitet. I de fleste kliniske studier ble det observert reduksjon i total mengde plasmatriglyserider og frie fettsyrer og en økning i HDL-kolesterolnivåene sammenlignet med placebo, og en liten, men ikke klinisk signifikant økning i LDL-kolesterolnivåene. I kliniske studier av inntil to års varighet, reduserte pioglitazon totale plasmatriglyserider og frie fettsyrer, og økte HDL-kolesterolnivå sammenlignet med placebo, metformin eller gliklazid. Pioglitazon ga ikke statistisk signifikant økning i LDL-kolesterolnivå sammenlignet med placebo, mens reduksjon ble observert hos metformin eller gliklazid. I en 20-ukers studie reduserte pioglitazon fastende triglyserider såvel som postprandial hypertriglyseridemi ved effekt både på absorbert triglyserid og triglyserid syntetisert i lever. Disse effektene var uavhengig av pioglitazons effekt på glykemi og var statistisk signifikant forskjellig fra glibenklamid.

I PROactive, en studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter, ble 5238 pasienter med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, randomisert til pioglitazon eller placebo i tillegg til eksisterende antidiabetisk og antihypertensiv behandling i inntil 3,5 år. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 62 år; gjennomsnittlig varighet av diabetes var 9,5 år. Omtrent en tredel av pasientene fikk insulin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylureapreparat. For å være aktuelle for studien, måtte pasientene ha hatt ett eller flere av følgende: Myokardinfarkt, slag, kateterbasert koronar intervensjon (PCI) eller koronar bypasskirurgi, akutt koronarsyndrom, koronarsykdom eller perifer arteriosklerotisk karsykdom. Nesten halvparten av pasientene hadde tidligere myokardinfarkt og ca. 20 % hadde hatt et slag. Ca. halve studiepopulasjonen fylte minst to av de kardiovaskulære inklusjonskriterier. Nesten alle individer (95 %) fikk kardiovaskulære legemidler (betablokkere, ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister, kalsiumkanalblokkere, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner, fibrater).

Selv om studien ikke nådde de primære endepunkt som var en sammensetning av total dødelighet, ikke-fatal myokardinfarkt, slag, akutt koronarsyndrom, større benamputasjoner, koronar revaskularisering og revaskularisering i beina, tyder resultatene på at det ikke er grunn til bekymring for kardiovaskulære langtidseffekter ved bruk av pioglitazon. Imidlertid var insidens av ødem, vektøkning og hjertesvikt økt. Det ble ikke observert økt dødelighet grunnet hjertesvikt.

### Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemiske effekter som senker både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og produserer derfor ikke hypoglykemi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon ved å inhibere glukoneogenese og glykogenolyse
- via musklene, ved en forsiktig økning av insulinsensitivitet og forbedring av perifert opptak og anvendelse av glukose
- ved å forsinke intestinal glukoseabsorpsjon

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metformin øker transportkapasiteten til bestemte membran-glukosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin gunstige effekter på lipidmetabolisme, uavhengig av dets virkning på glykemi. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte, mellomlange eller langvarige kliniske studier: metformin reduserer nivåene av total kolesterol, LDLc og triglyserider.

Den prospektive randomiserte (UKPDS)-studien har fastslått langtidsfordelene av intensiv blodglukosekontroll ved type 2 diabetes mellitus. Analyse av resultatene for overvektige pasienter behandlet med metformin etter mislykket diett alene viste:

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelaterte komplikasjoner i metformin-gruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) sammenlignet med diett alene (43,3 tilfeller/1000 pasientår),  $p=0,0023$ , og sammenlignet med kombinerte sulfonylurea- og insulinmonoterapigrupper (40,1 tilfeller/1000 pasientår),  $p=0,0034$
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 12,7 tilfeller/1000 pasientår,  $p=0,017$
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for generell mortalitet: metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår sammenlignet med diett alene 20,6 tilfeller/1000 pasientår, ( $p=0,011$ ), og sammenlignet med kombinerte sulfonylurea- og insulinmonoterapigrupper 18,9 tilfeller/1000 pasientår ( $p=0,021$ )
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for hjerteinfarkt: metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 18 tilfeller/1000 pasient-år, ( $p=0,01$ ).

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Glubrava i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type 2 diabetes mellitus. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Glubrava

Bioekvivalensstudier i friske frivillige har vist at Glubrava er bioekvivalent med administrering av pioglitazon og metformin gitt som separate tabletter.

Mat hadde ingen effekt på AUC og  $C_{max}$  for pioglitazon når Glubrava ble gitt til friske frivillige. For metformin var imidlertid gjennomsnittlig AUC og  $C_{max}$  lavere etter maten (henholdsvis 13 % og 28 %).  $T_{max}$  ble forsinket av mat med ca. 1,9 t for pioglitazon og 0,8 t for metformin.

Følgende utsagn reflekterer de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Glubrava.

### Pioglitazon

#### *Absorpsjon*

Pioglitazon absorberes raskt etter oral administrering og maksimale plasmakonsentrasjoner av uforandret pioglitazon oppnås vanligvis 2 timer etter administrering. Proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen ble observert for doser fra 2-60 mg. Steady state oppnås etter 4-7 dagers dosering. Gjentatt dosering fører ikke til akkumulering av substansen eller dens metabolitter. Absorpsjonen påvirkes ikke av matinntak. Absolutt biotilgjengelighet er større enn 80 %.

#### *Distribusjon*

Estimert distribusjonsvolum i mennesker er 0,25 liter/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter er i høy grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %).

#### *Biotransformasjon*

Pioglitazon gjennomgår utbredt hepatisk metabolisering via hydroksylering av alifatiske metylengrupper. Dette er hovedsakelig via cytokrom P450 2C8, selv om flere andre isoformer kan være involvert i mindre grad. Tre av seks identifiserte metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Pioglitazon og metabolitten M-III bidrar like mye til effekten når aktivitet, konsentrasjoner og proteinbinding tas i betraktning. På samme grunnlag er bidraget til M-IV til effekt cirka tre ganger større enn pioglitazons bidrag. Den relative effekten av M-II er minimal.

*In vitro* studier har ikke gitt noe bevis for at pioglitazon inhiberer noen subtype av cytokrom P450. Det forekommer ingen indusering av de viktigste induserbare P450-isoenzymene 1A, 2C8/9 eller 3A4 i mennesker.

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin, warfarin, fenpropionon eller metformin. Samtidig bruk av pioglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av cytokrom P450 2C8) eller rifampicin (en induserer av cytokrom P450 2C8) er rapportert å henholdsvis øke/reducere plasmakonsentrasjonen av pioglitazon (se pkt. 4.5).

#### *Eliminasjon*

Etter oral administrering av radiomerket pioglitazon til mennesker, ble merkingen hovedsakelig gjenfunnet i feces (55 %) og en mindre del i urin (45 %). Hos dyr kan bare en liten mengde av uforandret pioglitazon detekteres i urin og feces. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid i plasma av uforandret pioglitazon i mennesker er 5 til 6 timer og for alle aktive metabolitter 16 til 23 timer.

#### *Linearitet/ikke-linearitet*

Endosestudier viser linearitet med farmakokinetikk i det terapeutiske doseintervallet.

#### *Eldre*

Steady state farmakokinetikk er lik for pasienter på 65 år og eldre og for yngre personer.

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er plasmakonsentrasjonene av pioglitazon og dets metabolitter lavere enn de som er sett hos personer med normal nyrefunksjon, men oral clearance av modersubstansen er lik. Derfor er konsentrasjonen av fri (ubundet) pioglitazon uforandret.

### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Total plasmakonsentrasjon av pioglitazon er uforandret, men med et økt distribusjonsvolum. Intrinsisk clearance er derfor redusert, kombinert med en større fraksjon ubundet pioglitazon.

### Metformin

#### *Absorpsjon*

Etter en oral dose metformin, nås  $T_{max}$  etter 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en metformintablett på 500 mg er cirka 50-60 % hos friske pasienter. Etter en oral dose, var den ikke-absorberte fraksjonen gjenfunnet i feces 20-30 %.

Etter oral administrering, er absorpsjonen av metformin mettbart og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken for metforminabsorpsjon er ikke-lineær. Ved normale metformindoser og doseringsplaner, nås steady state plasmakonsentrasjoner innen 24-48 timer og er generelt lavere enn 1 mikrogram/ml. I kontrollerte kliniske forsøk overskred ikke maksimale plasmanivåer ( $C_{max}$ ) for metformin 4 mikrogram/ml, selv ved maksimumsdoser.

Mat fører til redusert grad av og noe forsinket absorpsjon av metformin. Etter administrering av en dose på 850 mg, ble det observert 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, 25 % reduksjon i AUC og 35 minutt forlengelse av tiden til maksimal plasmakonsentrasjon. Reduksjonens kliniske relevans er ukjent.

#### *Distribusjon*

Plasmaproteinbinding er ubetydelig. Metformin fordeler seg i erytrocytter. Maksimal blodkonsentrasjon er lavere enn maksimal plasmakonsentrasjon og oppstår på cirka samme tidspunkt. De røde blodcellene representerer mest sannsynlig et sekundært distribusjonskompartiment. Gjennomsnittlig  $V_d$  ligger mellom 63-276 liter.

#### *Biotransformasjon*

Metformin utskilles uforandret i urin. Ingen metabolitter har blitt identifisert i mennesker.

#### *Eliminasjon*

Renal clearance av metformin er  $> 400$  ml/minutt, og indikerer at metformin elimineres av glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose, er den tilsynelatende terminale halveringstiden cirka 6,5 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon, reduseres renal clearance proporsjonalt med kreatininclearance, og forlenger dermed eliminasjonshalveringstiden. Dette gir økte nivåer metformin i plasma.

#### *Linearitet/ikke-linearitet*

Etter oral administrering er absorpsjonen av metformin mettet og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken til absorpsjon av metformin er ikke-lineær.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det har ikke blitt utført forsøk på dyr med virkestoffkombinasjonen i Glubrava. Følgende data har blitt utledet fra studier utført med pioglitazon eller metformin monoterapi.

### Pioglitazon

Ekspansjon av plasmavolum med hemodilusjon, anemi og reversibel eksentrisk kardial hypertrofi ble observert i toksikologistudier etter gjentatt dosering til mus, rotter, hunder og aper. I tillegg ble det observert økt fettdeponering og infiltrering. Disse funnene ble observert hos alle arter ved plasmakonsentrasjoner  $\leq 4$  ganger den kliniske eksponeringen. Hemming av fostervekst var synlig i dyrestudier med pioglitazon. Dette skyldes pioglitazons evne til å svekke morens hyperinsulinemi og den økte insulinresistensen som forekommer under graviditet og dermed redusere tilgjengeligheten av metabolske substrater for fostervekst.

Pioglitazon var uten gentoksisisk potensiale i en hel rekke *in vivo* og *in vitro* gentoksisitetstester. En økt forekomst av hyperplasi (hanner og hunner) og tumorer (hanner) i epitelet i urinblæren ble sett hos rotter behandlet med pioglitazon i opptil 2 år.

Dannelse og tilstedeværelse av urinstein med påfølgende irritasjon og hyperplasi er foreslått som mekanismen bak observert tumorigen respons hos hannrotter. En 24 måneders mekanistisk studie med hannrotter viste at administrasjon av pioglitazon medførte økt forekomst av hyperplastiske forandringer i blæren. Surgjoring av fôret reduserte tumorforekomsten signifikant, men eliminerte den ikke. Nærvær av mikrokrystaller forverret den hyperplastiske responsen, men ble ikke ansett å være hovedårsaken til hyperplastiske forandringer. Relevans av tumorigene funn hos hannrotter for mennesker kan ikke utelukkes.

Det var ingen tumorigen respons hos mus, hos noen av kjønnene. Hyperplasi av urinblæren ble ikke sett hos hunder eller aper behandlet med pioglitazon i opptil 12 måneder.

I en dyremodell på familiær adenomatøs polypose (FAP), økte tumormangfold i colon ved behandling med to andre tiazolidindioner. Relevansen av dette funnet er ukjent.

### Metformin

Ikke-kliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrystallinsk  
Povidon (K30)  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose  
Makrogol 8000  
Talkum  
Titandioksid (E171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.



## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/aluminiumsbliker.

Pakninger på 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. desember 2007

Dato for siste fornyelse: 10. november 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Utgått markedsføringstillatelse

## **A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
IR-Irland

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
28108 Alcobendas  
Madrid  
ES-Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Utgått markedsføringstillatelse

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

**A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Glubrava 15 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

pioglitazon/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

14 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

60 tabletter

90 tabletter

98 tabletter

180 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Glubrava 15 mg/850 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

Utgått markedsføringstillatelse



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Glubrava 15 mg/850 mg tabletter  
pioglitazon/metforminhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda (logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**FOR KALENDERPAKNINGER**

Ma. 1	Ma. 2
Ti. 1	Ti. 2
On. 1	On. 2
To. 1	To. 2
Fr. 1	Fr. 2
Lø. 1	Lø. 2
Sø. 1	Sø. 2

Utgått markedsføringstillatelse

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Glubrava 15 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter pioglitazon/metforminhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Glubrava er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Glubrava
3. Hvordan du bruker Glubrava
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Glubrava
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Glubrava er og hva det brukes mot

Glubrava inneholder pioglitazon og metformin, som er legemiddel mot diabetes som brukes til kontrollere blodsukkernivået.

Det brukes til å behandle type 2 (ikke-insulinavhengig) diabetes mellitus (sukkersyke) hos voksne når behandling med metformin alene ikke er tilstrekkelig. Denne type 2 diabetes utvikles vanligvis i voksen alder, spesielt hvis personen er overvektig og der kroppen enten ikke lager nok insulin (et hormon som kontrollerer blodsukkernivået) eller kroppen ikke klarer å utnytte det insulinet den lager.

Glubrava hjelper til å kontrollere glukosenivået i blodet ditt hvis du har type 2 diabetes, ved å hjelpe kroppen din til å bedre nytte seg av insulinet den produserer. Hvis blodsukkerkontrollen ikke er forbedret etter 3 til 6 måneder etter oppstart med Glubrava, bør medisinen seponeres.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Glubrava

##### **Bruk ikke Glubrava**

- dersom du er allergisk overfor pioglitazon, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har eller tidligere har hatt hjertesvikt.
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt, har alvorlige sirkulasjonsproblemer inkludert sjokk, eller pustevansker.
- dersom du har en leversykdom.
- dersom du har et høyt alkoholforbruk (enten hver dag eller kun av og til).
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se avsnittet "Risiko for laktacidose") eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerte, rask og dyp pusting, søvnløshet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du har eller har hatt blærekreft.
- dersom du har blod i urinen din, som legen ikke har undersøkt.
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

- dersom du har en alvorlig infeksjon eller har for lite væske i kroppen (dehydrert).
- dersom du skal gjennomgå en bestemt type røntgenundersøkelse der du får injisert et fargestoff, må du snakke med legen din fordi du må slutte å bruke Glubrava i en viss periode før og etter undersøkelsen.
- dersom du ammer.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Glubrava (se også avsnitt 4)

- dersom du har hjerteproblemer. Enkelte pasienter med mangeårig type 2 diabetes og hjertesykdom eller tidligere slag som fikk samtidig behandling med pioglitazon og insulin, fikk utvikling av hjertesvikt. Informer legen så snart som mulig hvis du får tegn på hjertesvikt, slik som uvanlig kortpustethet, raskt vektøkning eller lokale hevelser (ødem).
- dersom du får væskeansamling i kroppen eller du har hjertesviktproblemer, spesielt hvis du er over 75 år. Hvis du tar betennelsesdempende legemidler som også kan forårsake væskeansamling og hevelser, må du informere legen din.
- dersom du har en spesiell type diabetisk øyesykdom kalt makulaødem (hevelser på baksiden av øyet), må du snakke med legen din dersom du merker synsforandringer.
- dersom du har cyster på eggstokkene (polycystisk ovarialsyndrom). Det kan være en økt mulighet for å bli gravid da du kan begynne å få eggløsning igjen når du bruker Glubrava. Hvis dette gjelder deg skal du bruke egnet prevensjon for å unngå faren for graviditet som ikke er planlagt.
- dersom du har leverproblemer. Før du begynner med Glubrava vil det bli tatt en blodprøve av deg for å sjekke leverfunksjonen din. Denne prøven bør gjentas regelmessig. Informer legen din så snart som mulig, hvis du får symptomer som kan tyde på leverproblemer (som kvalme av ukjent årsak, oppkast, magesmerter, tretthet, nedsatt matlyst og/eller mørk urin), da det bør sjekkes hvordan leveren din fungerer.

Du kan også få redusert antall blodlegemer (anemi).

Legen din kan ta blodtester for å overvåke blodcellenivåene og leverfunksjonen.

### Risiko for laktacidose

Glubrava kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

**Avbryt behandlingen med Glubrava i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering** (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

**Avbryt behandlingen med Glubrava og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose**, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Under behandlingen med Glubrava vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Glubrava under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Glubrava og når den kan gjenopptas.

### **Hypoglykemi**

Hvis du bruker Glubrava sammen med andre legemidler mot diabetes, er det mer sannsynlig at blodsukkeret ditt faller under normalt nivå (hypoglykemi). Dersom du opplever symptomer på lavt blodsukker (hypoglykemi), som svakhet, svimmelhet, økt svetting, raske hjerteslag, synsforstyrrelser eller konsentrasjonsvansker, bør du spise litt sukker for å øke blodsukkeret igjen. Spør lege eller apotek om mer informasjon dersom du ikke er sikker på hvordan du gjenkjenner hypoglykemi. Det anbefales at du alltid har med deg noen sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller søt fruktjuice. Blodsukkernivået i blod og urin bør kontrolleres regelmessig.

### **Beinbrudd**

Det er sett økt antall beinbrudd hos pasienter, særlig kvinner som bruker pioglitazon. Legen vil ta hensyn til dette ved behandling av din diabetes.

### **Barn og ungdom**

Bruk hos barn og ungdom under 18 år er ikke anbefalt.

### **Andre legemidler og Glubrava**

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Glubrava før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Glubrava og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Glubrava. Dette fordi noen legemidler kan svekke eller styrke effekten av Glubrava på blodsukkermengden i blodet.

Følgende legemidler kan øke den blodsukkensenkende effekten av Glubrava. Dette kan gi fare for hypoglykemi (lavt blodsukker):

- gemfibrozil (for å senke kolesterol)
- angiotensinkonverterende enzym- (ACE-) hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister (til behandling av høyt blodtrykk)
- cimetidin (til å redusere mengden magesyre)

Følgende legemidler kan redusere den blodsukkensenkende effekten av Glubrava. Dette kan føre til risiko for hyperglykemi (høyt blodsukker):

- rifampicin (til behandling av tuberkulose og andre infeksjoner)
- glukokortikoider (til behandling av allergi og betennelser)
- beta-2-agonister (til behandling av astma)
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika, til behandling av høyt blodtrykk)

Annen:

Legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib).

### **Inntak av Glubrava sammen med alkohol**

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Glubrava, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Risiko for laktacidose").

### **Graviditet og amming**

- Snakk med lege dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid. Hvis du ønsker å bli gravid, vil legen din anbefale deg å slutte med legemidlet.
- Du skal ikke bruke dette legemidlet hvis du ammer eller planlegger å amme (se avsnittet “Bruk ikke Glubrava”).

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet vil ikke påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner, men vær forsiktig hvis du opplever synsforstyrrelser.

### **Glubrava inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

## **3. Hvordan du bruker Glubrava**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett to ganger daglig. Hvis nødvendig vil legen din be deg om å ta en annen dose. Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen din forskriver en lavere dose, som kan bli gitt som separate tabletter med pioglitazon og metformin. Du bør svelge tablettene sammen med et glass vann. Du kan ta tablettene med eller rett etter et måltid for å redusere sjansen for å få urolig mage.

Hvis du følger en spesiell diett for diabetes, bør du fortsette med denne mens du tar Glubrava.

Vekten din bør sjekkes med jevne mellomrom. Informer legen din dersom vekten øker.

Legen din vil ta periodevise blodprøver når du tar Glubrava. Dette gjøres for å sjekke at leveren din fungerer normalt. Minst én gang i året (oftere hvis du er eldre eller har nyreproblemer) vil legen kontrollere at nyrene dine fungerer normalt.

### **Dersom du tar for mye av Glubrava**

Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, eller hvis andre eller et barn tar av medisinen din, snakk med lege eller apotek umiddelbart. Hvis blodsukkeret faller under normalt nivå kan det økes ved inntak av sukker. Det anbefales at du har med deg noen sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller sukkerholdig fruktjuice.

### **Dersom du har glemt å ta Glubrava**

Ta Glubrava daglig som forskrevet. Hvis du imidlertid glemmer en dose, skal du hoppe over den glemte dosen og bare fortsette med neste dose som normalt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Glubrava**

Glubrava bør brukes hver dag for å få riktig effekt. Hvis du slutter å bruke Glubrava kan blodsukkeret gå opp. Snakk med legen din før du avbryter denne behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Pasienter har spesielt fått følgende alvorlige bivirkninger:

Glubrava kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Glubrava og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.

Blærekreft har forekommet svært sjelden hos pasienter (kan berøre opptil 1 av 100 personer) som tar Glubrava. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen din, smertefull urinering eller plutselig trang til å urinere. Hvis du opplever noe av dette skal du rådføre deg med legen din så fort som mulig.

Lokal hevelse (ødem) er vanlig hos pasienter (kan berøre opptil 1 av 10 personer) som tar Glubrava i kombinasjon med insulin. Hvis du opplever noe av dette skal du rådføre deg med legen din så fort som mulig.

Beinbrudd har vært rapportert ofte (kan oppleves av inntil 1 av 10 personer) hos kvinnelige pasienter som tar Glubrava. Det har også vært rapportert om beinbrudd hos mannlige pasienter som tar Actos (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Uklart syn som følge av hevelse (eller væske) i bakre del av øyet (makulaødem) er også rapportert hos pasienter som tar Glubrava (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Ta umiddelbart kontakt med legen hvis du får dette symptomet for første gang. Dersom du allerede har uklart syn og symptomene forverres, skal du også kontakte legen umiddelbart.

Det er observert allergiske reaksjoner med ukjent hyppighet (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) hos pasienter som bruker Glubrava. Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, inkludert elveblest og opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg som gjør det vanskelig å puste eller svelge, må du slutte å bruke dette legemidlet og kontakte lege umiddelbart.

Enkelte pasienter som har tatt Glubrava har fått følgende bivirkninger

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- diaré
- redusert matlyst

Vanlige

- vektøkning
- hodepine
- luftveisinfeksjon
- synsforstyrrelser
- leddsmerter
- impotens
- blod i urinen
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- nummenhet
- smaksforstyrrelser

Mindre vanlige

- bihulebetennelse (sinusitt)
- luft i magen (flatulens)
- søvnvansker (insomnia)

Svært sjeldne

- redusert mengde vitamin B<sub>12</sub> i blodet
- rødhet i huden
- kløe i huden
- hovent og kløende utslett (elveblest)

Ikke kjent

- leverbetennelse (hepatitt)
- leveren virker ikke så bra som den burde (endret nivå av leverenzymer)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Glubrava**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Glubrava**

- Virkestoffene er pioglitazon og metforminhydroklorid. Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.
- Hjelpesoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon (K 30), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, makrogol 8000, talkum og titandioksid (E171).

### **Hvordan Glubrava ser ut og innholdet i pakningen**

De filmdrasjerte tablettene (tabletter) er hvite til off-white, ovale, konvekse, merket med '15/850' på den ene siden og '4833M' på den andre. De finnes i aluminium/aluminium blistere i pakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eller 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen:**

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

### **Tilvirker:**

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irland  
Delpharm Novara S.r.l, Via Crosa, 86, IT-28065 Cerano (NO), Italia  
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, ES-28108 Alcobendas, Madrid, Spania



Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o  
Tel: +385 1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Lietuva**

Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel: + 386 (0) 59 082 480

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Utgått markedsføringsstillatelse