

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Glubrava 15 mg/850 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 850 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Tabletterne er hvide til offwhite, aflange, filmovertukne og mærket med '15 / 850' på den ene side og '4833M' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Glubrava er indiceret som andetvalgsbehandling af type 2-diabetes mellitus hos voksne patienter, særligt hos overvægtige patienter, som ikke kan opnå tilstrækkelig glykæmisk kontrol ved deres maksimalt tolererede dosis af oral metformin alene.

Efter påbegyndelse af behandling med pioglitazon bør patienten monitoreres efter 3-6 måneder for at vurdere, om behandlingsresponsen er acceptabelt (f.eks. reduktion i HbA_{1c}). Hos patienter, der ikke udviser et acceptabelt respons, bør pioglitazon seponeres. I lyset af de potentielle risici ved længerevarende behandling bør den ordinerende læge ved efterfølgende rutinemæssige kontroller bekræfte den kliniske fordel ved pioglitazon (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne med normal nyrefunktion (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Den anbefalede dosis af Glubrava er 30 mg pioglitazon dagligt plus 1.700 mg metforminhydrochlorid dagligt (denne dosis opnås med én Glubrava tablet med 15 mg/850 mg 2 gange dagligt).

Dosisjustering med pioglitazon (som tillægsbehandling til den optimale dosis metformin) skal overvejes, før patienten skifter til Glubrava.

Et direkte skift fra metformin monoterapi til Glubrava kan overvejes, hvis det vurderes klinisk hensigtsmæssigt.

Særlige populationer

Ældre

Da metformin udskilles via nyrerne, og ældre patienter har en tendens til nedsat nyrefunktion, bør ældre patienter, som behandles med Glubrava, have nyrefunktionen monitoreret regelmæssigt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Lægen bør starte behandlingen med den laveste dosis og øge dosis gradvist, særligt når pioglitazon anvendes i kombination med insulin (se pkt. 4.4 Ødemer og hjerteinsufficiens).

Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige metformindosis skal helst fordeles på 2-3 doser. Faktorer, som kan øge risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Glubrava, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazon
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Ingen dosisjustering. Maksimal daglig dosis er 45 mg.
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	
< 30	Metformin er kontraindiceret.	

Nedsat leverfunktion

Glubrava bør ikke anvendes hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Glubravas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletterne skal tages med et glas vand. De gastrointestinale symptomer forbundet med metformin kan reduceres, hvis Glubrava tages i forbindelse med eller umiddelbart efter et måltid.

4.3 Kontraindikationer

Glubrava er kontraindiceret hos patienter med:

- overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne, anført i pkt. 6.1
- svigtende hjertefunktion eller en anamnese med hjertesvigt (NYHA-klasse I til IV)
- blærecancer i anamnesen

- ikke udredt makroskopisk hæmaturi
- akut eller kronisk sygdom, som kan medføre vævshypoxi såsom hjerte- eller respirationsinsufficiens, nyligt myokardieinfarkt, shock
- nedsat leverfunktion
- akut alkoholforgiftning, alkoholisme
- enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- diabetisk prækoma
- svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- akutte tilstande, der muligvis kan forværre nyrefunktionen, såsom:
 - dehydrering
 - svær infektion
 - shock
- intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4)
- amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er ingen klinisk erfaring med pioglitazon i triple-kombination med andre orale antidiabetika.

Laktacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal Glubrava behandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er)), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage Glubrava og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion hos ældre patienter forekommer ofte og asymptomatisk. Der bør udvises særlig forsigtighed i situationer, hvor nyrefunktionen kan blive forringet. Eksempler på sådanne situationer er, når der indledes antihypertensiv behandling eller diuretisk behandling, og ved opstart af behandling med en NSAID.

Væskeretention og hjerterefficiens

Pioglitazon kan forårsage væskeretention, hvilket kan forværre eller forårsage hjerterefficiens. Ved behandling af patienter, der har mindst én risikofaktor for udvikling af hjerterefficiens (f.eks. tidligere hjerteinfarkt, symptomgivende koronararteriesygdom eller ældre patienter), bør lægen starte med den laveste dosis, som derefter øges gradvist. Patienterne bør observeres med henblik på tegn og symptomer på hjerterefficiens, vægtøgning og ødem; dette gælder især patienter med nedsat kardiell arbejdskapacitet. Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af hjerterefficiens, hvor pioglitazon har været anvendt i kombination med insulin eller hvor pioglitazon har været anvendt hos patienter med hjerterefficiens i anamnesen. Da insulin og pioglitazon er begge associeret med væskeretention, kan samtidig indgivelse af insulin og Glubrava øge risikoen for ødemer. Efter markedsføringen er der også rapporteret om perifere ødemer og hjertesvigt hos patienter, der fik samtidig behandling med pioglitazon og non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler, inklusive selektive COX-2-hæmmere. Glubrava bør seponeres, hvis der opstår en forværring i kardiell status.

En studie med pioglitazon med kardiovaskulært endepunkt er udført hos patienter under 75 år med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom. Pioglitazon eller placebo blev føjet til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Dette studie viste et øget antal rapporter om hjertesvigt; det førte imidlertid ikke til en øget dødelighed i studiet.

Ældre

Kombinationsbehandling med insulin bør overvejes nøje hos ældre på grund af øget risiko for svær hjerterefficiens.

I lyset af aldersrelaterede risici (især blærecancer, knoglebrud og hjerterefficiens) bør forholdet mellem fordele og risici overvejes nøje både før og under behandlingen hos ældre.

Blærecancer

Tilfælde af blærecancer blev rapporteret oftere i en metaanalyse af kontrollerede kliniske studier med pioglitazon (19 tilfælde hos 12.506 patienter, 0,15 %) end i kontrolgruppen (7 tilfælde hos 10.212 patienter, 0,07 %), HR = 2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p = 0,029). Efter eksklusion af de patienter, som var blevet eksponeret for studiemedicinen i mindre end et år på tidspunktet for diagnosticering af blærecancer, var der 7 tilfælde (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfælde (0,02 %) i kontrolgruppen. Epidemiologiske studier har også antydnet en let øget risiko for blærecancer hos diabetespatienter behandlet med pioglitazon, selv om ikke alle studier fandt en statistisk signifikant øget risiko.

Risikofaktorer for blærecancer bør vurderes inden opstart af behandling med pioglitazon (risici omfatter alder, tidligere og nuværende rygevaner, erhvervsmæssig eksponering for visse stoffer, eksponering for kemoterapeutika f.eks. cyclophosphamid eller tidligere strålebehandling i bækkenregionen). Enhver form for makroskopisk hæmaturi bør undersøges før opstart af behandling med pioglitazon.

Patienter bør informeres om straks at kontakte deres læge, hvis der opstår tegn på makroskopisk hæmaturi eller andre symptomer, såsom dysuri eller imperativ vandladning, under behandlingen.

Monitorering af leverfunktion

Der har været sjældne rapporter om forhøjede leverenzymen og hepatocellulær dysfunktion af pioglitazon post marketing (se pkt. 4.8). Selvom der i meget sjældne tilfælde har været rapporteret tilfælde med letal udgang, er der ikke blevet fastslået en kausal sammenhæng.

Det anbefales derfor, at patienter, der er i behandling med Glubrava, med regelmæssige mellemrum får foretaget monitorering af leverenzymen. Leverenzymen bør checkes forud for igangsættelse af behandling med Glubrava hos alle patienter. Behandling med Glubrava bør ikke igangsættes hos

patienter med forhøjede leverenzzymer (ALAT > 2,5 x øvre normal grænse) eller hos patienter med tegn på leversygdom.

Efter igangsættelse af behandling med Glubrava anbefales det, at leverenzzymerne monitoreres med jævne mellemrum i henhold til en klinisk vurdering. Hvis ALAT-niveauer øges til 3 x den øvre, normale grænse under Glubrava-behandling, bør leverenzymniveauerne vurderes igen så hurtigt som muligt. Hvis ALAT-niveauer forbliver > 3 x den øvre, normale grænse, bør behandlingen seponeres. Hvis en patient udvikler symptomer, der tyder på leverfunktionssvigt (disse kan omfatte uforklarlig kvalme, opkastninger, mavesmerter, træthed, anoreksi og/eller mørk urin), så bør leverenzzymerne kontrolleres. Beslutningen om, hvorvidt patienten skal fortsætte med behandlingen med Glubrava, bør støtte sig til en løbende klinisk bedømmelse af laboratorieværdierne. Hvis der observeres gulsot, bør lægemidlet seponeres.

Vægtøgning

I kliniske forsøg med pioglitazon var der tegn på dosisrelateret vægtøgning, hvilket kan skyldes fedtophobning og i nogle tilfælde som følge af væskeretention. I nogle tilfælde kan vægtøgning være et symptom på hjertesvigt; derfor bør vægten monitoreres nøje.

Hæmatologi

Der var en lille reduktion i middel-hæmoglobin (4 % relativ reduktion) og hæmatokrit (4,1 % relativ reduktion) under behandling med pioglitazon. Dette er foreneligt med blodfortynding. Lignende ændringer blev observeret for metformin (hæmoglobin 3-4 % og hæmatokrit 3,6-4,1 % relative reduktioner) hos patienter i kontrollerede sammenlignende studier med pioglitazon.

Hypoglykæmi

Patienter, der er i behandling med pioglitazon i kombination med sulfonylurinstof, kan have risiko for dosisrelateret hypoglykæmi, og det kan være nødvendigt at reducere dosis af sulfonylurinstof.

Øjensygdomme

Der er efter markedsføringen blevet rapporteret om nye udbrud eller forværring af diabetisk makulært ødem med nedsat synsevne med thiazolidinedioner, herunder pioglitazon. Mange af disse patienter rapporterede om samtidigt perifert ødem. Det er ikke klart, hvorvidt der er en direkte forbindelse mellem pioglitazon og makulært ødem. Ved receptudskrivning bør man dog være opmærksom på risikoen for makulært ødem, hvis patienten klager over forstyrrelser i synsevnen. Passende oftalmologisk henvisning bør overvejes.

Kirurgi

Da Glubrava indeholder metforminhydrochlorid, skal det seponeres på operationstidspunktet i forbindelse med generel, rygmars- eller epiduralbedøvelse. Må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

Indgivelse af iodholdigt kontrastmiddel

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktacidose. Behandling med Glubrava skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Polycystisk ovariesyndrom

Som en konsekvens af forøget insulinvirkning kan behandling med pioglitazon hos patienter med polycystisk ovariesyndrom måske resultere i fornyet ovulation. Disse patienter risikerer derfor at blive gravide. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for graviditet, og hvis en patient ønsker at blive gravid, eller hvis graviditet forekommer, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Andre

I en poollet analyse af bivirkninger i form af knoglefrakturer fra randomiserede, kontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg, blev der set en øget hyppighed af frakturer hos kvinder (se pkt. 4.8).

Incidensen af frakturer er beregnet til 1,9 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med pioglitazon, og 1,1 frakturer pr. 100 patientår hos de kvinder, der blev behandlet med en komparator. Den observerede overhyppighed af frakturer hos pioglitazonbehandlede kvinder i dette datasæt er derfor 0,8 frakturer pr. 100 patientår.

Visse epidemiologiske studier har tydet på en lignende øget risiko for frakturer hos både mænd og kvinder. Man skal være opmærksom på risikoen for frakturer ved den langsigtede pleje af patienter, som har fået behandling med pioglitazon (se pkt. 4.8).

Pioglitazon skal bruges med forsigtighed ved samtidig administration af CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil) eller -induktorer (f.eks. rifampicin). Tæt glykæmisk kontrol er nødvendig. Det bør overvejes at dosisjustere pioglitazon inden for det anbefalede område eller at ændre diabetesbehandlingen (se pkt. 4.5).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier med Glubrava. De efterfølgende oplysninger afspejler de tilgængelige data, som findes for de enkelte aktive stoffer (pioglitazon og metformin).

Pioglitazon

Der er rapporter om, at samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en CYP2C8-hæmmer) har resulteret i en tredobbelst stigning i AUC for pioglitazon. Da der er risiko for stigning i dosis-relaterede bivirkninger, kan det være nødvendigt at nedsætte pioglitazon-dosis, når gemfibrozil gives samtidigt. Tæt glykæmisk kontrol bør overvejes (se pkt. 4.4). Samtidig administration af pioglitazon og rifampicin (en CYP2C8-induktor) er rapporteret at resultere i en nedsættelse af AUC for pioglitazon på 54 %. Det er muligt, at pioglitazon-dosis skal øges, når rifampicin gives samtidigt. Tæt glykæmisk kontrol bør overvejes (se pkt. 4.4).

Glukokortikoider (indgivet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har intern hyperglykæmisk aktivitet. Patienten bør informeres, og der bør udføres hyppigere monitorering af blodsukker, specielt i begyndelsen af behandlingen. Hvis påkrævet, bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved denne behandlings ophør.

ACE (Angiotensinkonverterende enzym)-hæmmere kan mindske blodsukkerniveauet. Hvis påkrævet, bør dosis af det antidiabetiske lægemiddel justeres under behandling med andre lægemidler og ved denne behandlings ophør.

Interaktionsstudier har vist, at pioglitazon ikke har nogen relevant effekt på hverken farmakokinetik eller farmakodynamik af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Studier hos mennesker tyder ikke på induktion af de vigtigste inducerbare CYP1A, CYP2C8/9 og CYP3A4. I *in vitro* forsøg

er der ikke vist hæmning af nogen CYP-undertyper. Der forventes ikke interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse enzymer, f.eks. orale kontrceptiva, ciclosporin, calciumblokkere og HMG-CoA-reduktasehæmmere.

Metformin

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlnæring eller leverinsufficiens.

Iodholdige kontrastmidler

Behandling med Glubrava skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinationer, der kræver forsigtighed

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater i kombination med Glubrava skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Kationiske lægemidler, som elimineres via tubulær sekretion i nyrerne (f.eks. cimetidin) kan interagere med metformin ved at konkurrere om fælles tubulære transportsystemer i nyrerne. En undersøgelse med syv normale, raske frivillige viste, at cimetidin, givet i doser på 400 mg to gange dagligt, forøgede metformins systemiske eksponering (AUC) med 50 % og C_{max} med 81 %. Derfor skal en tæt monitorering af glykæmisk kontrol, dosisjustering inden for den anbefalede dosering og ændringer i diabetesbehandlingen overvejes ved samtidig indgivelse af kationiske lægemidler, der elimineres via tubulær sekretion i nyrerne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder / kontraception hos mænd og kvinder

Glubrava må ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Hvis en patient ønsker at blive gravid, skal behandlingen med Glubrava seponeres.

Graviditet

Pioglitazon

Der foreligger ikke tilstrækkelige humane data om brugen af pioglitazon hos gravide kvinder. Dyreforsøg med pioglitazon har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den eventuelle risiko for mennesker kendes ikke.

Metformin

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af metformin til gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke afsløret teratogen effekt eller indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Glubrava må ikke anvendes under graviditet. Hvis en patient bliver gravid, skal behandlingen med Glubrava seponeres.

Amning

Det er ukendt, om pioglitazon og metformin udskilles i human mælk. De tilgængelige toksikologiske data fra dyr viser, at både pioglitazon og metformin udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Glubrava er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I fertilitetsstudier med pioglitazon hos dyr fandt man ingen effekt på kopulation, befrugtning eller fertilitetsindeks.

Fertiliteten hos han- eller hunrotter blev ikke påvirket af metformin ved doser på op til 600 mg pr. kg daglig, hvilket er omkring tre gange den maksimalt anbefalede daglige dosis til mennesker, baseret på sammenligninger af legemsoverflade.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Glubrava påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som får synsforstyrrelser, skal dog udvise forsigtighed, når de færdes i trafikken eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Der er udført kliniske forsøg med både Glubravatabletter og samtidig administration af pioglitazon og metformin (se pkt. 5.1). I starten af behandlingen kan der forekomme abdominalsmerter, diarre, appetitløshed, kvalme og opkastning. Disse bivirkninger er meget almindelige, men går for det meste over af sig selv. Laktacidose er en alvorlig bivirkning, som kan forekomme meget sjældent ($< 1/10.000$) (se pkt. 4.4). Andre bivirkninger såsom knoglefraktur, vægtøgning og ødem kan forekomme almindeligt ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkningstabel

Bivirkninger, der er rapporteret i dobbeltblindede forsøg og efter markedsføring, er angivet iht. MedDRA-systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter faldende forekomst efterfulgt af, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger	Hyppighed		
	Pioglitazone	Metformin	Glubrava
Infektioner og parasitære sygdomme			
øvre luftvejsinfektion	almindelig		almindelig
sinuitis	ikke almindelig		ikke almindelig
benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)			
blærecancer	ikke almindelig		ikke almindelig
Blod og lymfesystem			
anæmi			almindelig

Bivirkninger	Hyppighed		
	Pioglitazone	Metformin	Glubrava
Immunsystemet			
overfølsomhed og allergiske reaktioner ¹	ikke kendt		ikke kendt
Metabolisme og ernæring			
nedsat absorption af B ₁₂ -vitamin ²		meget sjælden	meget sjælden
laktacidose		meget sjælden	meget sjælden
Nervesystemet			
hypæstesi	almindelig		almindelig
insomni	ikke almindelig		ikke almindelig
hovedpine			almindelig
smagsforstyrrelser		almindelig	almindelig
Øjne			
synsforstyrrelser ³	almindelig		almindelig
makulaødem	ikke kendt		ikke kendt
Mave-tarm-kanalen⁴			
abdominalsmærter		meget almindelig	meget almindelig
diarre		meget almindelig	meget almindelig
flatulens			ikke almindelig
appetitløshed		meget almindelig	meget almindelig
kvalme		meget almindelig	meget almindelig
opkastning		meget almindelig	meget almindelig
Lever og galdeveje			
hepatitis ⁵		ikke kendt	ikke kendt
Hud og subkutane væv			
erytem		meget sjælden	meget sjælden
pruritus		meget sjælden	meget sjælden
urticaria		meget sjælden	meget sjælden
Knogler, led, muskler og bindevæv			
knoglefraktur ⁶	almindelig		almindelig
artralgi			almindelig
Nyrer og urinveje			
hæmaturi			almindelig
Det reproduktive system og mammae			
erektile dysfunktion			almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
ødem ⁷			almindelig
Undersøgelser			
vægtøgning ⁸	almindelig		almindelig
forhøjet alanin-amino-transferase ⁹	ikke kendt		ikke kendt
unormale leverfunktionstest ⁵		ikke kendt	ikke kendt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

¹Efter markedsføring er der rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med pioglitazon. Disse reaktioner omfatter anafylaksi, angioødem og urticaria.

²Langtidsbehandling med metformin har været forbundet med nedsat absorption af cyanocobalamin med nedsatte serumniveauer. En sådan ætiologi bør overvejes, hvis en patient fremviser megaloplastisk anæmi.

³Synsforstyrrelser har hovedsageligt været rapporteret tidligt i behandlingen. Disse er relateret til ændringer i blodsukkeret, som forårsager forbigående ændringer i linsens turgiditet og refraktionsindeks.

⁴Gastrointestinale forstyrrelser opstår hyppigst i starten af behandlingen og forsvinder i de fleste tilfælde spontant.

⁵Isolerede rapporter: Anormale leverfunktionstest eller hepatitis, der forsvinder ved seponering af metformin.

⁶I en poollet analyse af rapporterede uønskede hændelser i form af knoglefrakturer fra randomiserede, komparatorkontrollerede, dobbeltblindede kliniske forsøg af op til 3,5 års varighed med over 8.100 patienter i den pioglitazonbehandlede gruppe og 7.400 patienter i den komparatorbehandlede gruppe blev der observeret en øget hyppighed af frakturer hos kvinder, der fik pioglitazon (2,6 %) sammenlignet med komparator (1,7 %). Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,3 %) sammenlignet med komparator (1,5 %).

I PROactive-forsøget, som forløb over 3,5 år, fik 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer pr. 100 patientår) af de pioglitazonbehandlede kvinder frakturer sammenlignet med 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer pr. 100 patientår) af de kvinder, som fik komparator. Den observerede øgede risiko for frakturer hos kvinder, som fik pioglitazon i dette forsøg, er derfor 0,5 frakturer pr. 100 patientårs brug. Der sås ingen øget hyppighed af frakturer hos mænd, der blev behandlet med pioglitazon (1,7 %) sammenlignet med komparator (2,1 %). Der er efter markedsføring indberettet knoglefrakturer hos både mandlige og kvindelige patienter (se pkt. 4.4).

⁷I kontrollerede kliniske forsøg med aktiv komparator blev der rapporteret ødemer hos 6,3 % af de patienter, der blev behandlet med metformin og pioglitazon, hvorimod tilføjelse af sulfonylurinstof til metforminbehandling resulterede i ødemer hos 2,2 % af patienterne. De rapporterede ødemer var generelt lette til moderate og krævede sædvanligvis ikke seponering af behandlingen.

⁸I kontrollerede kliniske forsøg med aktive komparator var den gennemsnitlige vægtøgning 2-3 kg i løbet af et år med pioglitazon givet som monoterapi. I studier med kombinationsbehandling medførte pioglitazon som tillæg til metformin en gennemsnitlig vægtøgning på 1,5 kg i løbet af et år.

⁹I kliniske forsøg med pioglitazon var hyppigheden af ALAT-forhøjelse tre gange over den øverste normalgrænse den samme som for placebo, men mindre end den, der blev set i komparatorgrupperne med metformin og sulfonylurinstof. De gennemsnitlige niveauer af leverenzymmer faldt ved behandling med pioglitazon.

I kontrollerede kliniske forsøg er hyppigheden af rapporteret hjerteinsufficiens ved pioglitazonbehandling den samme som for placebo-, metformin- og sulfonylurinstof-grupperne, men var forøget ved kombinationsbehandling med insulin. I et outcome-forsøg med patienter med betydende makrovaskulær sygdom var hyppigheden af alvorlig hjerteinsufficiens ved kombinationsbehandling med insulin 1,6 % højere med pioglitazon end med placebo. Dette førte imidlertid ikke til øget dødelighed i dette studie. Hos de patienter, der fik pioglitazon og insulin i dette studie, var procentdelen af patienter med hjertesvigt højere hos patienterne ≥ 65 år end hos patienterne under 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos de patienter, der fik insulin uden pioglitazon, var incidensen af hjertesvigt 8,2 % hos patienter ≥ 65 år og 4,0 % hos patienter under

65 år. Der er rapporteret om hjertheinsufficiens under anvendelse af pioglitazon post-marketing og hyppigere, når pioglitazon bruges i kombination med insulin og hos patienter med tidligere hjertheinsufficiens (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg har patienter taget pioglitazon i højere doser end den anbefalede maksimale dosis på 45 mg dagligt. Den højeste rapporterede dosis på 120 mg/dag i fire dage og derefter 180 mg/dag i syv dage var ikke associeret med nogen symptomer.

En stor overdosis metformin (eller samtidig eksisterende risikofaktorer for udvikling af laktacidose) kan føre til laktacidose, som er en kritisk tilstand og skal behandles på hospitalet.

Den mest effektive metode til at fjerne laktat og metformin er hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationspræparater, ATC-kode: A10BD05.

Glubrava kombinerer to antidiabetiske stoffer med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af den glykæmiske kontrol hos patienter med type 2-diabetes mellitus: pioglitazon, der hører til thiazolidinedionerne og metforminhydrochlorid, der hører til biguaniderne. Thiazolidinedionerne virker primært ved at reducere insulinresistens. Biguaniderne virker primært ved at mindske den endogene hepatiske glukoseproduktion.

Kombination af pioglitazon og metformin

Den faste dosiskombination pioglitazon 15 mg/metformin 850 mg 2 gange daglig (N = 201), pioglitazon 15 mg BID (N = 189) og metformin 850 mg BID (N = 210) blev evalueret hos patienter med type 2-diabetes mellitus, der havde en middel-baseline HbA_{1c} på 9,5 %, i et randomiseret, dobbeltblindt, parallelgruppeforsøg. Tidligere antidiabetiske lægemidler blev afbrudt i 12 uger inden baseline-målingerne. Efter 24 ugers behandling var det primære endepunkt, middelændring i HbA_{1c} fra baseline, -1,83 % i kombinationsgruppen *versus* -0,96 % i pioglitazon-gruppen (p < 0,0001) og -0,99 % i metformin-gruppen (p < 0,0001).

Den observerede sikkerhedsprofil i dette forsøg afspejlede de kendte bivirkninger, der ses i forbindelse med de enkelte præparater, og tydede ikke på nye problemer vedrørende sikkerheden.

Pioglitazon

Pioglitazons virkninger kan medieres af en reduktion af insulinresistensen. Pioglitazon synes at virke via aktivering af specifikke kernereceptorer (peroxisom proliferator-aktiveret receptor gamma), der medfører forøget insulinfølsomhed i lever-, fedt- og skeletmuskelceller hos dyr. Det er påvist, at behandling med pioglitazon reducerer leverens glucoseproduktion og forøger den perifere deponering af glucose i tilfælde af insulinresistens.

Reguleringen af fastende og postprandialt blodsukker forbedres hos patienter med type 2-diabetes mellitus. Den forbedrede blodsukkerregulering er associeret med en reduktion af både fastende og

postprandiale insulinkoncentrationer i plasma. Et klinisk forsøg, hvor pioglitazon blev sammenlignet med gliclazid begge som monoterapi, blev forlænget til en varighed af to år for at undersøge, hvornår behandlingen svigter (defineret som forekomst af $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ efter de første seks måneders behandling). Kaplan-Meier analyse viste kortere tid til behandlingssvigt hos patienter behandlet med gliclazid sammenlignet med pioglitazon. Efter to år var glykæmisk kontrol (defineret som $HbA_{1c} < 8,0\%$) opretholdt hos 69 % af patienterne behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50 % af patienterne behandlet med gliclazid. I et to års-forsøg med kombinationsbehandling blev pioglitazon sammenlignet med gliclazid, når behandlingen blev adderet til metformin. Her viste glykæmiske kontrolmålinger (målt som middelændringer i HbA_{1c} fra baseline), at de var omtrent de samme de to grupper imellem efter et år. Hastigheden, hvormed forringelsen af HbA_{1c} skete i løbet af det andet år, var lavere med pioglitazon end med gliclazid.

I et placebokontrolleret forsøg blev patienter med utilstrækkelig glykæmisk regulering, på trods af en tre måneders insulinoptimeringsperiode, randomiseret til pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Patienter, der fik pioglitazon, havde en gennemsnitlig reduktion af HbA_{1c} på 0,45 % sammenlignet med de patienter, der fortsatte på insulin alene. Samtidig sås en reduktion af insulindosis hos de pioglitazon-behandlede.

En HOMA-analyse viste, at pioglitazon forbedrer beta-cellefunktionen samt øger insulinfølsomheden. Kliniske studier af en varighed på to år har vist, at denne effekt bibeholdes.

I kliniske forsøg, der løb over et år, gav Pioglitazon konsekvent en statistisk signifikant reduktion i albumin/kreatinin-forholdet sammenlignet med baseline.

Effekten af pioglitazon (45 mg monoterapi versus placebo) er blevet undersøgt i et mindre, 18-ugers klinisk forsøg hos type 2-diabetikere. Pioglitazon blev forbundet med en signifikant vægtstigning. Mængden af visceralt fedt blev signifikant reduceret, mens der sås en stigning i den ekstraabdominale fedtmasse. Lignende ændringer i fedtdistributionen ved behandling med pioglitazon har været fulgt af en forbedret insulinfølsomhed. I de fleste kliniske forsøg blev der observeret en reduktion af niveauer af total plasma-triglycerider, frie fedtsyrer og en øgning af HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo. Der var små, men ikke klinisk signifikante stigninger i LDL-kolesterolniveauer. I kliniske forsøg af en varighed på op til to år reducerede pioglitazon total plasma triglycerider og frie fedtsyrer og forøgede HDL-kolesterolniveauer sammenlignet med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon forøgede ikke LDL-kolesterolniveauer statistisk signifikant sammenlignet med placebo, mens der blev set reduktioner med metformin og gliclazid. I et 20-ugers forsøg reducerede pioglitazon såvel faste triglycerider som postprandial hypertriglyceridæmi gennem en effekt på både absorberede og leversyntetiserede triglycerider. Disse effekter var uafhængige af pioglitazons virkning på glykæmi og var statistisk signifikant forskellige fra glibenclamid.

I PROactive, et kardiovaskulært outcome forsøg, med 5.238 patienter med type 2-diabetes mellitus og betydende makrovaskulær sygdom, som blev randomiseret til pioglitazon eller placebo i tillæg til eksisterende antidiabetika og kardiovaskulær behandling i op til 3,5 år. Forsøgspopulationen havde en gennemsnitsalder på 62 år, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 9,5 år. Omkring en tredjedel af patienterne fik insulin i kombination med metformin og/eller sulfonylurinstof. For at kunne deltage i forsøget skulle patienterne have haft en eller flere af følgende: hjerteinfarkt, slagtilfælde, perkutan kardiell intervention eller koronar arteriel bypass graft, akut koronarsyndrom, koronar arteriel sygdom eller perifer arteriel obstruktiv sygdom. Næsten halvdelen af patienterne havde tidligere haft et hjerteinfarkt, og omkring 20 % havde haft et slagtilfælde. Omkring halvdelen af forsøgspopulationen opfyldte mindst to af de kardiovaskulære inklusionskriterier. Næsten alle patienterne (95 %) var i behandling med kardiovaskulære lægemidler (beta-blokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister, calciumantagonister, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner og fibrater).

Selvom forsøget ikke kunne påvise det primære endepunkt, der var en sammensat af død uanset årsag, ikke letalt hjerteinfarkt, apopleksi, akut koronarsyndrom, større benamputation, koronar revaskularisering og revaskularisering i benene, tyder resultaterne på, at der ikke er en

langtids-kardiovaskulære følgevirkninger ved brug af pioglitazon. Forekomsten af ødem, vægtøgning og hjertesvigt var dog øget. Der sås ingen stigning i dødeligheden som følge af hjertesvigt.

Metformin

Metformin er et biguanid med antidiabetisk virkninger, som sænker både basal og postprandial plasmagluucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved at reducere den hepatiske glucoseproduktion ved hæmning af gluconeogenese og glycogenolyse
- i muskler, ved forøgelse af insulinfølsomheden, forbedring af perifer glucoseoptagelse og -udnyttelse
- ved at forsinke den intestinale glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glycogensyntese ved at påvirke glycogensyntesen. Metformin øger transportkapaciteten af specifikke membranglucosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin, uafhængigt af stoffets virkning på blodsukkeret, en gunstig virkning på lipidmetabolismen. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske studier: metformin reducerer total-kolesterol, LDLc og triglyceridniveauer.

Den prospektive randomiserede undersøgelse (UKPDS) har påvist langtidsfordele af intensiv blodsukkerkontrol ved type 2-diabetes mellitus. Analyser af resultaterne for overvægtige patienter, behandlet med metformin, efter diæt havde vist sig utilstrækkelig:

- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for enhver diabetes-relateret komplikation i metformingruppen (28,9 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (43,3 tilfælde/1.000 patientår), $p = 0,0023$, og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (40,1 tilfælde/1.000 patientår), $p = 0,0034$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for diabetes-relateret mortalitet: metformin (7,5 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (12,7 tilfælde/1.000 patientår), $p = 0,017$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for overordnet mortalitet: metformin (13,5 tilfælde/1.000 patientår) versus diæt alene (20,6 tilfælde/1.000 patientår), $p = 0,011$, og versus de kombinerede monoterapigrupper med sulfonylurinstof og insulin (18,9 tilfælde/1.000 patientår), $p = 0,021$
- en signifikant reduktion i den absolutte risiko for myocardieinfarkt: metformin (11 tilfælde/1.000 patientår), diæt alene (18 tilfælde/1.000 patientår), $p = 0,01$.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlægge resultaterne af studier med Glubrava i alle undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Glubrava

Bioækvivalensstudier med raske frivillige har vist, at Glubrava er bioækvivalent med indgivelse af pioglitazon og metformin givet som separate tabletter.

Fødeindtagelse påvirkede ikke AUC og C_{max} for pioglitazon, når Glubrava blev givet til raske frivillige. Hvad angår metformin, nedsatte fødeindtagelse imidlertid middel-AUC og C_{max} (henholdsvis 13 % og 28 %). T_{max} forsinkedes cirka 1,9 timer ved fødeindtagelse ved pioglitazon og 0,8 timer ved metformin.

De følgende oplysninger vedrører de farmakokinetiske forhold af de individuelle aktive stoffer i Glubrava.

Pioglitazon

Absorption

Pioglitazon absorberes hurtigt efter oral indgivelse, og maksimale plasmakoncentrationer af uomdannet pioglitazon opnås som regel 2 timer efter indgivelse. Proportionale stigninger i plasmakoncentrationen sås for doser fra 2-60 mg. Steady-state opnås efter 4-7 dages dosering. Gentaget dosering resulterer ikke i akkumulation af dette stof eller af metabolitter. Absorptionen påvirkes ikke af fødeindtagelse. Den absolutte biotilgængelighed er større end 80 %.

Fordeling

Det beregnede fordelingsvolumen hos mennesker er 0,25 l/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter har en høj bindingsgrad til plasmaprotein (> 99 %).

Biotransformation

Pioglitazon gennemgår en omfattende metabolisme i leveren ved hydroxylering af alifatiske methylengrupper. Dette sker fortrinsvis via CYP2C8, selvom andre isoformer kan være involveret i mindre grad. Tre af de seks identificerede metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Når aktivitet, koncentrationer og proteinbinding tages med i betragtning, bidrager pioglitazon og metabolit M-III ligeligt til effekten. På dette grundlag er M-IV's bidrag til effekten omkring tre gange pioglitazons, mens den relative effekt af M-II er minimal.

In vitro-studier har ikke vist holdepunkter for, at pioglitazon hæmmer nogen CYP-undertyper. Der sker ingen induktion af de vigtigste inducerbare CYP-isoenzymer 1A, 2C8/9 og 3A4 hos mennesket.

Interaktions forsøg har vist, at pioglitazon ikke har relevant effekt på hverken farmakokinetikken eller farmakodynamikken af digoxin, warfarin, phenprocoumon og metformin. Der er set henholdsvis en øgning og en nedsættelse af plasmakoncentrationen af pioglitazon ved samtidig administration af pioglitazon og gemfibrozil (en hæmmer af CYP2C8) eller rifampicin (en inducer af CYP2C8) (se pkt. 4.5).

Elimination

Efter oral indgivelse af radioaktivt mærket pioglitazon hos mennesker gen fandtes den mærkede del hovedsagelig i fæces (55 %) og i en mindre mængde i urin (45 %). Hos dyr kan der kun påvises en lille mængde uomdannet pioglitazon i enten urin eller fæces. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for uomdannet pioglitazon er hos mennesket 5-6 timer og for dets samlede, aktive metabolitter 16-23 timer.

Linearitet/non-linearitet

Enkeldosisforsøg har påvist linearitet af farmakokinetikken i det terapeutiske dosisinterval.

Ældre

Steady-state-farmakokinetik er ens hos patienter på 65 år og derover og unge personer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion er plasmakoncentrationerne af pioglitazon og dets metabolitter lavere end hos personer med normal nyrefunktion, men den orale clearance af moderstoffet er på samme niveau. Koncentrationen af frit (ubundet) pioglitazon er således uændret.

Patienter med nedsat leverfunktion

Den totale plasmakoncentration af pioglitazon er uændret, men med øget fordelingsvolumen. Intrinsic clearance reduceres derfor kombineret med en større ubundet fraktion af pioglitazon.

Metformin

Absorption

Efter en oral dosis metformin når $t_{\max}$ efter 2,5 timer. Absolut biotilgængelighed af en 500 mg metformin-tablet er cirka 50-60 % hos raske personer. Efter en oral dosis var den genfundne ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættet og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær. Ved de sædvanlige metformindoser og doseringsskemaer nås steady state plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer, og de er sædvanligvis mindre end 1 µg/ml. I kontrollerede kliniske studier overskred de maksimale metformin-plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) ikke 4 µg/ml, selv ved maksimale doser.

Fødeindtagelse mindsker graden og forsinker i mindre grad absorptionen af metformin. Efter indgivelse af en dosis på 850 mg sås en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, en 25 % mindskelse i AUC og en forlængelse af tiden, før den maksimale plasmakoncentration opnåedes, på 35 min. Den kliniske relevans af denne mindskelse er ukendt.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Blod peak er lavere end plasma peak og nås på cirka samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (V_d) var mellem 63-276 l.

Biotransformation

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

Elimination

Renal clearance af metformin er > 400 ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den konstaterede terminale eliminationshalveringstid cirka 6,5 timer. Når nyrefunktionen er nedsat, er renal clearance nedsat forholdsmæssigt som kreatininclearance. Dermed er eliminationshalveringstiden forlænget, hvilket fører til øgede plasmakoncentrationer af metformin.

Linearitet/non-linearitet

Efter oral administration er metforminabsorptionen mættelig og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for metforminabsorption er non-lineær.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført dyreforsøg med kombinationen af stoffer i Glubrava. De følgende data er baseret på baggrund af forsøg med pioglitazon og metformin individuelt.

Pioglitazon

I toksikologiske forsøg sås der konsekvent plasmavolumenforøgelse med fortynding af blodet, anæmi og reversibel, excentrisk hypertrofi af hjertet, efter gentagen dosering til mus, rotter, hunde og aber. Derudover blev der observeret øget fedtaflejring og -infiltration. Disse fund blev observeret i forskellige dyrearter ved plasmakoncentrationer ≤ 4 gange den kliniske eksponering. Forsinket fostervækst var tydelig i dyreforsøg med pioglitazon. Den forsinkede fostervækst skyldtes, at pioglitazon mindskede den maternale hyperinsulinæmi og en øget insulinresistens, som optræder under graviditet. Dette reducerer tilgængeligheden af metaboliske substrater til fostervækst.

Pioglitazon var uden genotoksisk potentiale ved et omfattende batteri af genotoksicitetsstudier *in vivo* og *in vitro*. Der sås øget incidens af hyperplasi (hos hanner og hunner) og tumorer (hos hanner) i urinblærens epitel hos rotter, der var blevet behandlet med pioglitazon i op til 2 år.

Dannelse og forekomst af nyresten med efterfølgende irritation og hyperplasi blev angivet som det mekanistiske grundlag for det observerede tumorfremkaldende respons hos hanrotter. Et 24-måneders mekanistisk forsøg med hanrotter viste, at administration af pioglitazon medførte en øget incidens af hyperplastiske forandringer i blæren. Tilsætning af syre til kosten reducerede tumorincidensen signifikant, men eliminerede ikke tumordannelse helt. Tilstedeværelse af mikrokrySTALLER forværede det hyperplastiske respons, men ansås ikke for at være den primære årsag til de hyperplastiske forandringer. Det kan ikke udelukkes, at påvisning af tumordannelse hos hanrotter har relevans for mennesker.

Der var intet tumorfremkaldende respons hos mus af begge køn. Hyperplasi af urinblæren sås ikke hos hunde eller aber, der var blevet behandlet med pioglitazon i op til 12 måneder.

I en dyremodel af familiær adenomatøs polyposis (FAP), der var blevet behandlet med to andre thiazolidindioner øgedes tumor mangfoldigheden i kolon. Relevansen af disse fund er ukendt.

Metformin

Ikke-kliniske data for metformin viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

MikrokrySTALLinsk cellulose
Povidon (K30)
Croscarmelloseatrium
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose
Macrogol 8000
Talcum
Titandioxid (E171).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blisterpakninger.
Pakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, og 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. december 2007
Dato for seneste fornyelse: 10. november 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Glubrava 15 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

pioglitazon/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 850 mg metforminhydrochlorid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

14 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

60 tabletter

90 tabletter

98 tabletter

180 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Glubrava 15 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Glubrava 15 mg/850 mg tabletter

pioglitazon/metforminhydrochlorid

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET**FORKORTELSER FOR UGEDAGE TIL KALENDERPAKNINGER:**

Man. 1	Man. 2
Tirs. 1	Tirs. 2
Ons. 1	Ons. 2
Tors. 1	Tors. 2
Fre. 1	Fre. 2
Lør. 1	Lør. 2
Søn. 1	Søn. 2

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til patienten

Glubrava 15 mg/850 mg filmovertrokkne tabletter pioglitazon/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Glubrava
3. Sådan skal De tage Glubrava
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

Glubrava indeholder pioglitazon og metformin, som er lægemidler mod diabetes, som anvendes til at kontrollere blodsukkerniveauet.

Det anvendes til behandling af type 2 (ikke-insulinkrævende) diabetes mellitus hos voksne, hvor behandling med metformin alene ikke er tilstrækkelig. Type 2 er en diabetesform, der normalt udvikler sig i voksenalderen, især hvis personen er overvægtig. Kroppen producerer ikke tilstrækkeligt insulin (et hormon, som kontrollerer blodsukkerniveauet), eller kroppen udnytter ikke den insulin, den producerer, tilstrækkeligt effektivt.

Når De har type 2-diabetes, hjælper Glubrava Deres krop med bedre at udnytte den insulin, kroppen producerer. Hvis kontrollen med dit blodsukker ikke er forbedret 3-6 måneder efter påbegyndt behandling med Glubrava, skal behandlingen afbrydes.

2. Det skal De vide, før de begynder at tage Glubrava

Tag ikke Glubrava

- hvis De er allergisk over for pioglitazon, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis De lider af hjertesvigt eller tidligere har haft hjertesvigt.
- hvis De for nyligt har haft et hjertetilfælde, eller har haft alvorlige kredsløbsproblemer, herunder chok og vejrtrækningsproblemer.
- hvis De har en leversygdom.
- hvis De har et overdrevent alkoholforbrug (enten hver dag eller fra tid til anden).
- hvis du har dårligt kontrolleret diabetes, der eksempelvis er ledsaget af alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se afsnittet "Risiko for laktatacidose") eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan føre til diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter

- mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en usædvanlig frugtagtig lugt.
- hvis De har eller nogensinde har haft blærekræft.
 - hvis De har blod i urinen, og Deres læge ikke har undersøgt årsagen.
 - hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion.
 - hvis De har en alvorlig infektion eller lider af væskemangel.
 - hvis De skal gennemgå visse typer af røntgenundersøgelser, hvor De får indsprøjet kontraststof, skal De tale med Deres læge, da De skal holde op med at tage Glubrava i en vis periode inden og efter undersøgelsen.
 - hvis De ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før De tager Glubrava (se også punkt 4)

- hvis De har problemer med hjertet. Nogle patienter, som har haft type 2-diabetes mellitus i mange år og samtidig har hjertesygdom eller har haft et slagtilfælde, har udviklet hjertesvigt, når de blev behandlet med pioglitazon og insulin samtidig. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis De oplever tegn på hjertesvigt såsom usædvanlig åndenød, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødemer).
- hvis De har vand i kroppen (ødemer) eller har problemer med hjertesvigt, specielt hvis De er over 75 år. Hvis De tager antiinflammatoriske (betændelseshæmmende) lægemidler, som også kan forårsage væskeophobning og hævelse, skal De også fortælle det til lægen.
- hvis De lider af en særlig øjenlidelse hos diabetikere, som hedder makulædem (væskeansamling i det bagerste af øjet), skal De tale med Deres læge, hvis De bemærker ændringer i Deres syn.
- hvis De har cyster på æggestokkene (polycystisk ovariesyndrom). Der kan være større sandsynlighed for at blive gravid, fordi De kan få ægløsning igen, når De tager Glubrava. Hvis dette er relevant for Dem, skal De anvende sikker prævention, så De undgår uønsket graviditet.
- hvis De har leverproblemer. Før De begynder at tage Glubrava, vil De få taget en blodprøve til kontrol af leverfunktionen. Denne kontrol bør udføres løbende. Kontakt lægen hurtigst muligt, hvis De får symptomer, som kan tyde på leverproblemer (såsom uforklarlig kvalme, opkastning, mavepine, træthed, appetitløshed og/eller mørk urin), da Deres leverfunktion bør tjekkes.

De kan også få blodmangel (anæmi).

Deres læge kan tage en blodprøve for at måle niveauet for Deres blodlegemer samt leverfunktion.

Risiko for laktatacidose

Glubrava kan forårsage en meget sjælden, men meget alvorlig bivirkning, som kaldes laktatacidose, især hvis dine nyrer ikke fungerer korrekt. Risikoen for at udvikle laktatacidose er også forhøjet ved dårligt kontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, længerevarende faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (væskemangel - se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom).

Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

Stop med at tage Glubrava i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt lægen for at få yderligere rådgivning.

Stop med at tage Glubrava og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær

- nedsat kropstemperatur og langsommere puls

Laktatacidose er en alvorlig tilstand, der skal behandles på et hospital.

Under behandlingen med Glubrava vil lægen kontrollere din nyrefunktion mindst en gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Glubrava under indgrebet og i nogen tid herefter. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Glubrava, og hvornår du kan genoptage den igen.

Hypoglykæmi

Hvis De tager Glubrava sammen med anden diabetesmedicin, er der en større risiko for, at Deres blodsukker falder til under det normale niveau (hypoglykæmi). Hvis De oplever symptomer på hypoglykæmi som f.eks. svaghed, svimmelhed, øget svedtendens, hurtig hjerterytme, synsforstyrrelser eller koncentrationsbesvær, skal De spise sukker for at få blodsukkeret til at stige igen. Spørg lægen eller apotekspersonalet om flere oplysninger, hvis De ikke er sikker på, hvordan De genkender disse symptomer. Det anbefales, at De altid medbringer sukkerknalder, slik, kiks eller frugtjuice. Deres niveau af sukker i urinen skal kontrolleres regelmæssigt.

Knoglebrud

Der er set et øget antal knoglebrud hos patienter, særligt kvinder, der tog pioglitazon. Deres læge vil tage dette i betragtning ved planlægning af Deres behandling.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år må normalt ikke få Glubrava.

Brug af anden medicin sammen med Glubrava

Hvis du skal have sprøjtet et kontrastmiddel, som indeholder jod, ind i dit blod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Glubrava forud for eller på tidspunktet for injektionen. Lægen vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Glubrava, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Du skal eventuelt have kontrollere dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosis af Glubrava. Det skyldes, at visse lægemidler kan svække eller forstærke Glubravas effekt på blodsukkerniveauet.

Følgende typer medicin kan forstærke Glubravas blodsukkersænkende effekt. Dette kan medføre en risiko for hypoglykæmi (lavt blodsukker):

- gemfibrozil (til at sænke et højt kolesterolniveau)
- angiotensin-konverterende enzym (ACE)-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister (til behandling af højt blodtryk)
- cimetidin (til behandling af for meget mavesyre)

Følgende typer medicin kan svække Glubravas blodsukkersænkende effekt. Dette kan medføre en risiko for hyperglykæmi (højt blodsukker):

- rifampicin (til behandling af tuberkulose og andre infektioner)
- glukokortikoider (til behandling af allergier og inflammation)
- beta-2-agonister (til behandling af astma)
- vanddrivende lægemidler (diuretika, til behandling af højt blodtryk)

Andre:

Lægemidler mod smerter og betændelseslignende tilstande (NSAID'er og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib).

Brug af Glubrava sammen med alkohol

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du er i behandling med Glubrava, da det kan øge risikoen for laktatacidose (se afsnittet "Risiko for laktatacidose").

Graviditet og amning

- Fortæl Deres læge, hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid eller planlægger at blive gravid. De bør ikke tage Glubrava under graviditet. Deres læge vil råde Dem til at stoppe med at tage dette lægemiddel, hvis De bliver gravid.
- Tag ikke dette lægemiddel, hvis De ammer eller ønsker at amme (se afsnittet "Tag ikke Glubrava").

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel vil ikke påvirke Deres evne til at køre bil eller arbejde med maskiner. Vær forsigtig, hvis De får synsforstyrrelser.

Glubrava indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage Glubrava

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er én tablet to gange daglig. Efter behov kan Deres læge give Dem besked om at tage en anden dosis. Hvis du har nedsat nyrefunktion, vil lægen eventuelt ordinere en lavere dosis, som eventuelt skal gives som separate tabletter med pioglitazon og metformin.

De skal tage tabletterne med et glas vand. De bør tage tabletterne i forbindelse med et måltid eller umiddelbart efter et måltid for at nedsætte risikoen for maveproblemer.

Hvis De følger en speciel diabetesdiæt, skal De fortsætte med denne, mens De tager Glubrava.

De skal tjekke Deres vægt med jævne mellemrum. Hvis vægten stiger, skal De underrette Deres læge.

Deres læge vil bede Dem om at få taget blodprøver periodevis, mens De er i behandling med Glubrava. Dette sker for at kontrollere, at Deres lever fungerer normalt. Mindst en gang om året (ofte, hvis De er en ældre person eller har nyreproblemer) vil Deres læge kontrollere, at Deres nyrer fungerer normalt.

Hvis De har taget for mange Glubrava

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis De ved en fejltagelse har taget for mange tabletter, eller hvis en anden eller et barn tager Deres medicin. Blodsukkeret kan falde til under det normale niveau, men kan bringes til at stige igen ved indtagelse af sukker. Det anbefales, at De altid medbringer sukkerknalder, slik, kiks eller sød frugtjuice.

Hvis De har glemt at tage Glubrava

Tag Glubrava dagligt som foreskrevet. Hvis De glemmer en dosis, skal De springe den glemte dosis over og blot fortsætte med den næste dosis som normalt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis De holder op med at tage Glubrava

For at opnå den ønskede virkning skal De tage Glubrava hver dag. Hvis De holder op med at tage Glubrava, kan Deres blodsukker stige. Tal med lægen, før De stopper behandlingen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienter har især oplevet følgende alvorlige bivirkninger:

Glubrava kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 brugere), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler"). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Glubrava og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktatacidose kan føre til koma.

Blærekræft forekommer med hyppigheden "ikke almindelig" hos patienter, der tager Glubrava (kan ramme op til 1 ud af 100 behandlede). Tegn og symptomer omfatter blod i urinen, smerter ved vandladning eller en pludselig vandladningstrang. Hvis De oplever nogen af disse symptomer, skal De hurtigst muligt kontakte Deres læge.

Lokal hævelse (ødem) er også forekommet almindeligt (kan ramme op til 1 ud af 10 behandlede) hos patienter, der tager Glubrava sammen med insulin. Hvis De oplever denne bivirkning, skal De tale med Deres læge så hurtigt, som muligt.

Knoglebrud er rapporteret som almindelige (kan ramme op til 1 ud af 10 behandlede) hos kvindelige patienter, der tager Glubrava, og er ligeledes indberettet hos mandlige patienter (hyppighed kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data). Hvis De oplever denne bivirkning, skal De tale med Deres læge så hurtigt, som muligt.

Uskarpt syn på grund af hævelser (eller væske) bagest i øjet (makulaødem) er også rapporteret hos patienter, der tager Glubrava (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data). Hvis De oplever dette symptom for første gang, skal De kontakte Deres læge så hurtigt som muligt. De skal også kontakte Deres læge hurtigst muligt, hvis De allerede har sløret syn, og symptomerne forværres.

Der er rapporteret om allergiske reaktioner med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data) hos patienter, der tager Glubrava. Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, herunder nældefeber og hævelse af ansigtet, læber, tunge eller svælg, der kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær, skal du afbryde behandlingen og straks kontakte en læge.

Følgende bivirkninger er forekommet hos patienter, der tog Glubrava

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede)

- mavepine
- kvalme
- opkastning
- diarre
- appetitløshed

Almindelige

- vægtstigning
- hovedpine
- infektion i luftvejene
- synsforstyrrelser
- ledsmerter
- impotens
- blod i urinen
- blodmangel (anæmi)

- følelsesløshed
- smagsforstyrrelser

Ikke almindelige

- bihulebetændelse
- luft i maven
- søvnløshed

Meget sjældne

- nedsat indhold af cyanocobalamin (vitamin B₁₂) i blodet
- hudrødme
- hudkløe
- hævet og kløende udslæt (nældefeber)

Ikke kendt

- leverbetændelse (hepatitis)
- nedsat leverfunktion (ændringer i leverenzymværdier)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på æsken og bliskortet efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Glubrava indeholder:

- Aktive stoffer: pioglitazon (som hydrochlorid) og metforminhydrochlorid. Hver tablet indeholder 15 mg pioglitazon (som hydrochlorid) og 850 mg metforminhydrochlorid.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon (K 30), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, macrogol 8000, talcum og titandioxid (E171).

Udseende og pakningstørrelser

De filmovertrukne tabletter (tabletter) er hvide til offwhite, aflange, konvekse, mærket med '15 / 850' på den ene side og '4833M' på den anden side. De leveres i aluminium/aluminium blister i pakninger med 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 180 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstillere:

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

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Glubrava, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om Glubrava på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.