

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glubrava 15 mg/850 mg, kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää pioglitatsonihydrokloridia joka vastaa 15 mg pioglitatsonia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pitkulaisia, kalvopäällysteisiä. Toisella puolella on merkintä '15/850' ja toisella puolella '4833M'.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Glubrava on tarkoitettu käytettäväksi erityisesti ylipainoisten tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavien aikuispotilaiden, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan oraalaisella metformiinilääkityksellä yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen, toisen linjan hoitoon.

Potilaan hoitovaste (esim. HbA<sub>1c</sub>-arvon pienentymä) tulee arvioida 3-6 kuukauden kuluttua pioglitatsonihoidon aloittamisesta. Potilaiden, joille ei saada riittävä vastetta, pioglitatsonilääkitys tulee lopettaa. Pitkäaikaishoidon mahdollisen riskin huomioiden lääkärin tulee varmistaa rutiinitarkastuksien yhteydessä, että potilas hyötyy pioglitatsonihoidosta (ks. Valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR ≥ 90 ml/min)

Suosittelu Glubrava-annos on pioglitatsonia 30 mg/päivässä ja metformiinihydrokloridia 1 700 mg/päivässä (yksi Glubrava-tabletti 15 mg/850 mg kaksi kertaa päivässä).

Pioglitatsoniannoksen titraamista (lisättyä metformiinin optimaaliseen annokseen) tulee harkita ennen kuin potilas siirretään Glubrava-lääkitykseen.

Metformiinimonoterapiasta voidaan siirtyä suoraan Glubrava-lääkitykseen, jos tämä on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

#### Erityispotilasryhmät

##### Vanhukset

Metformiini erittyy munuaisten kautta. Glubrava-lääkitystä saavien vanhusten munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti, sillä vanhuksilla on taipumusta munuaisten vajaatoimintaan. (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Lääkärin on aloitettava hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurennettava annosta vähitellen, etenkin jos pioglitatsonia käytetään yhdessä insuliinin kanssa (ks. kohta 4.4 Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Glubrava-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

GFR, ml/min	Metformiini	Pioglitasoni
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Ei annosmuutosta Enimmäisvuorokausiannos on 45 mg.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	

#### *Maksan vajaatoiminta*

Glubravaa ei tule käyttää, jos potilaalla on heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Glubravan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Tabletit niellään vesilasillisen kanssa.

Metformiinista johtuvat maha-suolikanavan oireet saattavat helpottua, jos Glubrava otetaan aterian yhteydessä tai heti aterian jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Glubrava-valmisteen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- ajankohtainen tai aiempi sydämen vajaatoiminta (NYHA I-IV)
- todettu tai aiemmin sairastettu virtsarakon syöpä
- tutkimaton makroskooppinen hematuria
- akuutti tai krooninen sairaus kuten sydämen tai hengitysteiden vajaatoiminta, äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai sokki, jotka voivat aiheuttaa kudosten hapen puutetta
- maksan vajaatoiminta
- akuutti alkoholimyrkytys tai alkoholismi
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)

- diabeteksestä johtuva pre-kooma
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- akuutti tila, joka voi johtaa munuaisten toimintahäiriöön, kuten:
  - dehydraatio
  - vakava infektio
  - sokki
- jodipitoisten varjoaineiden suonensisäinen anto (ks. kohta 4.4)
- imetys (ks. kohta 4.6).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pioglitatsonin käytöstä yhtenä kolmen eri oraalisen diabeteslääkkeen yhdistelmähoidon osana ei ole kliinisiä kokemuksia.

##### Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä Glubrava käyttö on taudotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden [NSAID]) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava Glubrava käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

##### Munuaisten toiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on taudotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Munuaistoiminnan heikkeneminen on yleinen ja oireeton iäkkäillä henkilöillä. Erityisen huolellinen on oltava tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa heikentyä, esim. aloitettaessa kohonneen verenpaineen hoito, diureettihoito ja lääkitys tulehduskipulääkkeillä.

##### Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Pioglitasoni saattaa aiheuttaa nesteretentiota, joka voi pahentaa tai nopeuttaa sydämen vajaatoimintaa. Kun hoidetaan sellaisia potilaita, joilla on ainakin yksi riskitekijä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle (kuten aikaisempi sydäninfarkti tai oireileva sepelvaltimotauti tai iäkäs potilas), lääkärin pitäisi aloittaa hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurentaa annosta vähitellen. Potilailta tulisi seurata sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita, painon nousua ja turvotusta erityisesti silloin, kun potilaan sydämen pumppausreservi on heikentynyt. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu sydämen vajaatoimintatapauksia, kun pioglitasonia on käytetty yhdessä insuliinin

kanssa tai kun pioglitatsonilla on hoidettu potilaita, joilla on jo aikaisemmin ollut sydämen vajaatoiminta. Koska sekä insuliinin että pioglitatsonin käyttöön saattaa liittyä nesteretentiota, näiden samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen riskiä. Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on raportoitu myös ääreisturvotusta ja sydämen vajaatoimintaa, kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti pioglitatsonia ja tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), mukaan lukien selektiivisiä COX-2-estäjiä. Glubrava-hoito tulee lopettaa, jos sydämen tila heikkenee.

Pioglitatsonilla tehtiin kardiiovaskulaarinen päätetapahtumatutkimus alle 75-vuotiaille potilaille, joilla oli tyypin 2 diabetes ja edeltävästi todettu kliinisesti merkitsevä valtimonkoveitustauti. Potilaalle lisättiin pioglitatsoni tai lumelääke aiemmin määrätyn diabetes- ja sydän- ja verisuonitautilääkityksen ohella. Hoidon kesto oli 3,5 vuoteen saakka. Tässä tutkimuksessa sydämen vajaatoimintaraportit lisääntyivät, mutta kuolleisuus ei kuitenkaan lisääntynyt.

### Iäkkäät

Yhteiskäyttöä insuliinin kanssa on harkittava tarkasti iäkkäille vakavan sydämen vajaatoiminnan suurentuneen riskin vuoksi.

Ikään liittyvien riskien (etenkin virtsarakon syövän, murtumien ja sydämen vajaatoiminnan) vuoksi hyöty/riski-arviointi on tehtävä huolellisesti sekä ennen hoitoa että sen aikana iäkkäitä hoidettaessa.

### Virtsarakon syöpä

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä virtsarakon syöpää ilmoitettiin useammin pioglitatsonia saaneilla potilailla (19 tapausta, 12 506 potilasta, 0,15 %) kuin kontrolliryhmässä (7 tapausta, 10 212 potilasta, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % CI 1,11-6,31, p = 0,029). Kun jätettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet tutkimuslääkettä vähemmän kuin vuoden ajan virtsarakon syövän diagnoosihetkellä, tapauksia oli seitsemän (0,06 %) pioglitatsonia saaneilla ja kaksi tapausta (0,02 %) kontrolliryhmässä. Epidemiologiset tutkimukset ovat viitanneet myös lievästi suurentuneeseen virtsarakon syövän riskiin diabeetikoilla, jotka saavat pioglitatsonia; kaikissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole todettu tilastollisesti merkitsevää riskin suurenemista.

Virtsarakon syöpään liittyvät riskitekijät on arvioitava ennen pioglitatsonihoidon aloittamista (riskejä ovat ikä, tupakointi, työperäinen altistus syöpää aiheuttaville aineille tai altistus solunsalpaajille, kuten syklofosamidille tai aiempi sädehoito lantion alueelle). Mahdollinen makroskooppinen hematuria on tutkittava ennen pioglitatsonihoidon aloittamista.

Potilaita on neuvottava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos hoidon aikana ilmenee makroskooppista hematuriaa tai muita oireita, kuten dysuriaa tai virtsaamispakkoa.

### Maksan toiminnan seuranta

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin ilmenneen kohonneita maksaentsyymiarvoja ja maksasolutoiminnan häiriöitä pioglitatsonia käytettäessä (katso kohta 4.8). Vaikka kuolemantapauksia onkin hyvin harvoin raportoitu, näiden syy-yhteyttä pioglitatsonihoitoon ei ole osoitettu. Siksi suositellaan, että Glubravaa saavien potilaiden maksan toimintaa seurataan säännöllisin väliajoin. Maksaentsyymien toiminta tulee tarkistaa kaikilta potilailta ennen Glubrava-hoidon aloittamista. Glubrava-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden maksa-arvot ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 kertaa normaalin ylärajan) tai jos potilaalla on joitakin merkkejä maksasairaudesta.

Glubrava-hoidon aloittamisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien toiminnan tarkistusta aika ajoin kliinisen harkinnan mukaan. Jos ALAT-arvo nousee 3 kertaa yli normaalin ylärajan Glubrava-hoidon aikana, maksan toimintakokeet tulisi uusida niin pian kuin mahdollista. Pioglitatsonihoito tulee keskeyttää, jos ALAT-arvo on pysyvästi yli 3 kertaa normaalin ylärajan. Jos potilaalle kehittyy maksan toiminnan häiriöihin viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipuja, uupumusta, ruokahaluttomuutta ja/tai virtsan tummumista, maksaentsyymitoiminta tulee

tarkistaa. Glubrava-hoidon jatkamisesta voidaan päättää kliinisen arvion perusteella laboratoriolöydökset huomioiden. Jos havaitaan keltaisuutta, lääkevalmisteen käyttö tulee lopettaa.

### Painon nousu

Kliinisten tutkimusten aikana pioglitatsonin havaittiin aiheuttavan annosriippuvaisesti painon nousua, mikä voi johtua rasvan kerääntymisestä ja joissakin tapauksissa siihen on liittynyt nesteen kerääntymistä. Joissakin tapauksissa painon nousu voi olla oire sydämen vajaatoiminnasta. Näin ollen potilaan painoa tulee seurata.

### Hematologia

Pioglitatsonihoidon aikana keskimääräiset hemoglobiiniarvot (4 %:n suhteellinen lasku) ja hematokriittiarvot (4,1 %:n suhteellinen lasku) laskivat vähän, mikä saattaa liittyä hemodiluutioon. Vertailevissa kliinisissä pioglitatsoni-tutkimuksissa havaittiin samanlaisia muutoksia metformiinia saaneilta potilailta (suhteellinen hemoglobiinin lasku 3–4 % ja hematokriitin 3,6–4,1 %).

### Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat pioglitatsonia sisältävän yhdistelmävalmisteen lisäksi sulfonyyliureaa, voi olla annoksesta riippuvainen hypoglykemian vaara. Tällöin sulfonyyliurea-annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

### Silmäsairaudet

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tiatsolidiinidioneihin, mukaan lukien pioglitatsoni, liittyvästä puhjenneesta tai pahenneesta diabeettisesta makulaarisesta edeemasta, joka aiheuttaa näön heikkenemistä. Monet näistä potilaista kertoivat samanaikaisesta perifeerisesta edeemasta. Ei tiedetä, onko pioglitatsonin ja makulaarisen edeeman välillä suoraa yhteyttä, mutta lääkkeen määrääjien tulee ottaa huomioon makulaarisen edeeman mahdollisuus, jos potilaat kertovat näköhäiriöistä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

### Leikkaukset

Koska Glubrava sisältää metformiinihydrokloridia, sen käyttö on lopetettava, jos sinulle tehdään leikkaus yleisanestesiassa, spinaalipuudutuksessa tai epiduraalipuudutuksessa. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

### Jodia sisältävien varjoaineiden käyttö

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Glubrava on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

### Munasarjojen monirakkulatauti

Koska pioglitatsoni tehostaa insuliinin toimintaa, sen antaminen munasarjojen monirakkulatautia sairastaville potilaille voi johtaa ovulaation uudelleen käynnistymiseen. Näillä potilailla saattaa olla raskausriski. Potilaita on informoitava raskauden mahdollisuudesta. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi pioglitatsonihoiton aikana, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.6).

## Muut

Naisilla havaittiin olevan lisääntynyt murtumien esiintyvyys yhteisanalyysissä, jossa tarkasteltiin kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksina esiintyneitä murtumia. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, kontrolloituja kaksoisokkotutkimuksia (ks. kohta 4.8).

Pioglitatsoniryhmässä murtumien laskettu ilmaantuvuus oli 1,9 murtumaa sataa naispotilasvuotta kohti, vertailuryhmässä vastaava luku oli 1,1. Tässä tutkimustietokannassa havaittu naisten lisäriski saada murtumia pioglitasonihoidossa on näin ollen 0,8 murtumaa sataa potilasvuotta kohti.

Jotkut epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että murtumariski suurenee yhtä paljon sekä miehillä että naisilla. Kun potilaita hoidetaan pioglitatsonilla, murtumavaara tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8).

Pioglitatsonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP2C8:n isoentsyymin estäjiä (esim. gemfibrotsiili) tai induktoreja (esim. rifampisiini). Veren glukoositasapainoa tulee seurata tarkoin. Pioglitasoniannoksen muuttamista suositellun annosalueen rajoissa tai diabeteksen hoidon muuttamista tulee harkita (ks. kohta 4.5).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Glubrava-valmisteella ei ole tehty virallisia interaktiotutkimuksia. Seuraavat tiedot kuvastavat sitä informaatiota, jota on saatavilla yksittäisistä lääkeaineista (pioglitasoni ja metformiini).

#### Pioglitasoni

Pioglitatsonin ja gemfibrotsiilin (CYP2C8-estäjä) samanaikaisen käytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen kolminkertaistumiseen. Annosriippuvaisten haittatapahtumien lisääntyminen on mahdollista, joten pioglitasoniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti gemfibrotsiilia. Hoitotasapainon tarkkaa seuranta on harkittava (ks. kohta 4.4). Pioglitatsonin ja rifampisiinin (CYP2C8-indusori) samanaikaisen käytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen pienenemiseen 54 %:lla. Pioglitasoniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti rifampisiinia. Hoitotasapainon tarkkaa seuranta on harkittava (ks. kohta 4.4).

Glukokortikoideilla (sekä systeemisesti että paikallisesti käytettäessä), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luonnostaan verensokeriarvoja suurentava vaikutus. Potilaalle on kerrottava asiasta, ja verensokerin seuranta on tehostettava erityisesti hoidon alussa. Diabeteslääkkeiden annosta on tarvittaessa muutettava, kun edellä mainittuja lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tai kun niiden käyttö lopetetaan.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät saattavat alentaa verensokeriarvoja. Diabeteslääkkeiden annosta on tarvittaessa muutettava, kun ACE:n estäjää käytetään samanaikaisesti tai kun sen käyttö lopetetaan.

Yhteisvaikutustutkimuksissa on todettu, ettei pioglitatsonilla ole oleellista vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenprokumonin eikä metformiinin farmakokinetiikkaan eikä -dynamiikkaan. Ihmisellä tehdyt tutkimukset eivät viittaa CYP1A-, CYP2C8/9- eikä CYP3A4-induktioon. *In vitro* -tutkimukset eivät ole osoittaneet lääkeaineen estävän minkään sytokromi P450-isoentsyymin toimintaa. Näiden entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden (esim. ehkäisytabletit, siklosporiini, kalsiuminestäjät ja HMGCoA-reduktaasin estäjät) kanssa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia.

## Metformiini

### *Samanaikaista käyttöä ei suositella*

#### *Alkoholi*

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

#### *Jodivarjoaineet*

Glubrava on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

#### *Varotoimia vaativat yhdistelmät*

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä Glubrava kanssa.

Kationisilla lääkevalmisteilla, jotka poistuvat erityksessä munuaistiehyeseen (esimerkiksi simetidiini), saattaa olla yhteisvaikutusta metformiinin kanssa, koska ne käyttävät yhteisistä munuaistiehyiden kuljetusjärjestelmää. Seitsemälle normaalille vapaaehtoiselle tehty tutkimus osoitti, että simetidiini, jota annettiin 400 mg päivässä, suurensi metformiinin systeemistä altistusta (AUC) 50 %:lla ja huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) 81 %:lla. Sen vuoksi glykeemistä tasoa on tarkkailtava huolellisesti ja suositellun annostuksen muuttamista ja muutoksia diabeteksen hoidossa on harkittava, kun kationisia, munuaistiehyiden kautta erittyviä lääkevalmisteita annetaan yhtä aikaa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Glubravaa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä. Jos potilas haluaa tulla raskaaksi, Glubrava-hoito on lopetettava.

### Raskaus

#### *Pioglitatsoni*

Pioglitatsonin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Pioglitatsonilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta.

#### *Metformiini*

Metformiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisia vaikutuksia tai suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Glubravaa ei saa käyttää raskauden aikana. Jos raskaus alkaa, Glubrava-hoito on lopetettava.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö pioglitatsoni ja metformiini ihmisen rintamaitoon. Saatavissa olevien toksisuustietojen mukaan sekä pioglitatsoni että metformiini erittyvät imettävien rottien maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Glubrava on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).



## Hedelmällisyys

Pioglitatsonilla tehdyissä hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia selvittäneissä eläinkokeissa ei esiintynyt vaikutuksia paritteluun, hedelmöittymiseen eikä hedelmällisyysindeksiin.

Metformiini ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin niinkin suurina annoksina kuin 600 mg/kg/vrk, mikä on noin kolminkertainen annos ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden kehon pinta-alan perusteella verrattuna.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Glubravalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan on kuitenkin oltava varovainen ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos hänellä esiintyy näköhäiriöitä.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sekä Glubrava-tabletteja että pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmähoitoa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Hoidon alussa saattaa esiintyä vatsakipua, ripulia, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua. Nämä reaktiot ovat hyvin yleisiä, mutta häviävät useimmissa tapauksissa itsestään. Maitohappoosidoosi on vakava, hyvin harvinainen (< 1/10 000) haittavaikutus (ks. kohta 4.4). Muut haittavaikutukset, kuten luunmurtumat, painon nousu ja turvotus ovat yleisiä ( $\geq 1/100$ , < 1/10) (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Kaksoissokkotutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa MedDRA-terminologian, elinryhmien ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan seuraavasti; hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ , < 1/10), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000), hyvin harvinainen (< 1/10\ 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutuksen ilmaantuvuuden ja tämän jälkeen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Haittavaikutusten esiintyvyys</b>		
	<b>Pioglitasoni</b>	<b>Metformiini</b>	<b>Glubrava</b>
<b>Infektiot</b>			
ylähengitystie- infektio	yleinen		yleinen
sinuiitti	melko harvinainen		melko harvinainen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
virtsarakon syöpä	melko harvinainen		melko harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>			
anemia			yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
yliherkkyys- ja allergiset reaktiot <sup>1</sup>	tuntematon		tuntematon

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintyvyys		
	Pioglitatsoni	Metformiini	Glubrava
<b>Aineen-vaihdunta ja ravitsemus</b>			
B12-vitamiinin vähentynyt imeytyminen <sup>2</sup>		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
maitohappo-asidoosi		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
<b>Hermosto</b>			
hypestesia	yleinen		yleinen
unettomuus	melko harvinainen		melko harvinainen
päänsärky			yleinen
makuaiistin häiriöt		yleinen	yleinen
<b>Silmät</b>			
näköhäiriö <sup>3</sup>	yleinen		yleinen
makulaturvotus	tuntematon		tuntematon
<b>Ruoansulatus-elimistö<sup>4</sup></b>			
vatsakipu		hyvin yleinen	hyvin yleinen
ripuli		hyvin yleinen	hyvin yleinen
ilmavaivat			melko harvinainen
ruoka-haluttomuus		hyvin yleinen	hyvin yleinen
pahoinvointi		hyvin yleinen	hyvin yleinen
oksentelu		hyvin yleinen	hyvin yleinen
<b>Maksa ja sappi</b>			
hepatiitti <sup>5</sup>		tuntematon	tuntematon
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			
eryteema		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
kutina		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
urtikaria		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
luunmurtuma <sup>6</sup>	yleinen		yleinen
nivelkipu			yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
verivirtsaisuus			yleinen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			
erektiöhäiriö			yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
turvotus <sup>7</sup>			yleinen
<b>Tutkimukset</b>			
painon nousu <sup>8</sup>	yleinen		yleinen
suurentunut alaniiniamino-transferaasi-pitoisuus <sup>9</sup>	tuntematon		tuntematon
poikkeavuudet maksan toimintakokeissa <sup>5</sup>		tuntematon	tuntematon

## Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

<sup>1</sup>Pioglitatsonihoitoa saavilla potilailla on raportoitu markkinoille tulon jälkeen yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa, angioedeemaa ja nokkosihottumaa.

<sup>2</sup>B12-vitamiinin imeytymisen heikkeneminen sekä pitoisuuden pieneneminen seerumissa metformiinin pitkäaikaisen käytön aikana. Tällaisen etiologian huomioon ottamista suositellaan harkittavaksi, jos potilaalla on megaloplastinen anemia.

<sup>3</sup>Näköhäiriöitä on raportoitu etupäässä hoidon alkuvaiheessa ja ne liittyvät verensokerin vaihtelun aiheuttaman silmän linssin jätneyden ja taittovoiman (refractive index) tilapäisiin muutoksiin.

<sup>4</sup>Ruoansulatuskanavanhäiriöitä esiintyy useimmiten hoidon alussa ja ne paranevat useimmissa tapauksissa itsestään.

<sup>5</sup>Yksittäiset raportit: Normaalista poikkeavat tulokset maksan toimintatesteissä tai hepatiitti, jotka palautuvat normaaleiksi metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

<sup>6</sup>Kliinisten tutkimusten aikana haittatapahtumina ilmoitetuista luunmurtumista tehtiin yhteisanalyysi. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, vertailevia kaksoissokkotutkimuksia, joissa pioglitatsoniryhmässä oli yli 8100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7400 potilasta. Tutkimukset kestivät enimmillään 3,5 vuotta. Naisilla havaittiin enemmän murtumia pioglitatsoniryhmässä (2,6 %) kuin vertailuryhmässä (1,7 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,3 % vs. vertailuvalmiste 1,5 %). Kolme ja puoli vuotta kestäneessä PROactive-tutkimuksessa, 44/870 (5,1 %; 1,0 murtumaa 100 potilasvuotta kohti) pioglitatsonilla hoidetuista naisista sai murtumia, vertailuryhmässä murtumia oli 23/905 (2,5 %; 0,5 murtumaa 100 potilasvuotta kohti). Tässä tutkimuksessa havaittu murtumariskin suurenema pioglitatsonia saavilla naisilla on siis 0,5 murtumaa 100 potilasvuotta kohti. Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,7 % vs. vertailuvalmiste 2,1 %). Markkinoilletulon jälkeen luunmurtumia on ilmoitettu sekä miehillä että naisilla (ks. kohta 4.4).

<sup>7</sup>Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloiduissa tutkimuksissa metformiinilla ja pioglitatsonilla hoidetuista potilaista 6,3 %:lla ilmeni turvotusta, kun taas sulfonyyliurean lisääminen metformiiniin johti turvotukseen 2,2 %:lla potilaista. Turvotus oli yleensä lievää tai kohtalaista eikä tavallisesti vaatinut hoidon keskeyttämistä.

<sup>8</sup>Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloiduissa tutkimuksissa pioglitatsonia monoterapiana saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 2–3 kg vuoden aikana. Yhdistelmähoitotutkimuksissa pioglitatsonihoidon lisääminen metformiinihoitoon aiheutti keskimäärin 1,5 kg:n painon nousun vuoden aikana.

<sup>9</sup>Pioglitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvon suurenemista yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden ilmaantui yhtä usein kuin lumelääkeryhmässä, mutta harvemmin kuin metformiinia tai sulfonyyliureaa saaneissa verrokkiryhmissä. Keskimääräinen maksaentsyymipitoisuus pieneni pioglitatsonihoidon yhteydessä.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoimintaa raportoitiin pioglitatsoniryhmässä saman verran kuin lume-, metformiini- ja sulfonyyliurearyhmissä, mutta sen esiintyvyys kasvoi pioglitatsoni-insuliiniyhdistelmässä. Päätapahtumatutkimuksessa, jossa potilailla oli entuudestaan kliinisesti merkitsevä valtimonkovetustauti, vakavan sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys oli 1,6 % suurempi pioglitatsonilla kuin lumelääkkeellä, kun pioglitatsoni lisättiin hoitoon, jossa insuliini oli mukana. Tämä ei kuitenkaan johtanut kuolleisuuden lisääntymiseen. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että sekä pioglitatsonia että insuliinia käyttävillä  $\geq 65$ -vuotiailla potilailla oli enemmän sydämen vajaatoimintaa kuin alle 65-vuotiailla potilailla (9,7 % vs. 4,0 %). Jos potilas käytti insuliinia mutta ei pioglitatsonia, sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli 8,2 %  $\geq 65$ -vuotiailla ja 4,0 % alle 65-vuotiailla. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu pioglitatsonin markkinoilletulon jälkeen, ja

useammin silloin, kun pioglitatsonia käytettiin yhdistettynä insuliiniin tai potilaille, joilla oli esiintynyt sydämen vajaatoimintaa aikaisemmin (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Potilaat ovat ottaneet kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsonia yli suositellun 45 mg:n enimmäispäiväannoksen. Suurin tiedossa oleva annos, mihin ei liittynyt mitään oireita, on 120 mg/vrk neljän päivän ajan ja sen jälkeen 180 mg/vrk seitsemän päivän ajan.

Metformiinin runsas yliannos (tai muut olemassa olevat maitohappoasidoosin riskitekijät) voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

Tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini on hemodialyysi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD05.

Glubrava on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kahta veren glukoosipitoisuutta pienentävää vaikuttavaa ainetta, pioglitatsonia ja metformiinihydrokloridia. Niiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien potilaiden sokeritasapainoa. Pioglitatsoni kuuluu tiatsolidiinidioneihin ja metformiinihydrokloridi kuuluu biguanideihin. Tiatsolidiinidionit vaikuttavat ensisijaisesti vähentämällä insuliiniresistenssiä ja biguanidit vähentävät pääasiassa endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

#### Pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmä

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa, joka tehtiin tyypin 2 diabeetikoille, joiden HbA<sub>1c</sub>-arvo oli lähtötilanteessa keskimäärin 9,5 %, arvioitiin seuraavia valmisteita: pioglitatsonin ja metformiinin kiinteä 15 mg/850 mg yhdistelmätabletti kahdesti vuorokaudessa (n = 201), 15 mg pioglitatsonia kahdesti vuorokaudessa (n = 189) ja 850 mg metformiinia kahdesti vuorokaudessa (n = 210). Aiemmat diabeteslääkevalmisteet lopetettiin 12 viikkoa ennen lähtötasomittauksia. 24 hoitoviikon jälkeen ensisijainen päätetapahtuma, HbA<sub>1c</sub>-arvon keskimuutos lähtötilanteeseen nähden, oli yhdistelmätablettiryhmässä -1,83 %, pioglitatsoniryhmässä -0,96 % (p < 0,0001) ja metformiiniiryhmässä -0,99 % (p < 0,0001).

Tutkimuksessa havaittu turvallisuusprofiili vastasi kunkin valmisteen tiedossa olevia haittavaikutuksia, eikä mitään uusiin turvallisuuskysymyksiin viittaavaa tullut esille.

#### Pioglitatsoni

Pioglitatsonin vaikutus näyttää perustuvan insuliiniresistenssin pienenemiseen. Ilmeisesti pioglitatsoni vaikuttaa aktivoimalla tiettyjä tumareseptoreita (peroksisomiproliferaattorin aktivoiva gammareseptori). Tumareseptorien aktivoituminen johtaa eläimissä maksan, rasvasolujen ja poikkijuovaisten lihassolujen lisääntyneeseen insuliiniherkkyyteen. Pioglitatsonihoidon on voitu osoittaa vähentävän maksan glukoosin tuottoa ja lisäävän glukoosin käyttöä insuliiniresistenssissä.

Tyyppin 2 diabetesta sairastavien sekä paastonaikainen että myös aterianjälkeinen verensokeritasapaino paranee. Parantuneeseen verensokeritasapainoon on liittynyt alentunut paasto- ja aterian jälkeinen insuliinitaso. Kliinistä tutkimusta, jossa verrattiin pioglitatsonia ja gliklatsidia monoterapiana, jatkettiin kaksi vuotta, jotta voitiin arvioida aika hoidon tehon menetykseen (määriteltynä  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  ensimmäisen kuuden kuukauden hoidon jälkeen). Kaplan-Meier-analyysi osoitti, että gliklatsidihoidon teho heikkeni lyhyemmässä ajassa kuin pioglitatsonin. Kahden vuoden aikana pioglitatsonia saaneista 69 %:n verensokeritasapaino pysyi hallinnassa (määriteltynä  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ), kun gliklatsidia saaneiden vastaava luku oli 50 %. Kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa pioglitatsonia verrattiin gliklatsidiin metformiiniin liitettyinä. Vuoden jälkeen sokeritasapaino oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä, kun mittana käytettiin  $HbA_{1c}$ :n keskimääräistä muutosta lähtöarvoon verrattuna. Toisen vuoden aikana  $HbA_{1c}$  -taso huononi vähemmän pioglitatsonilla kuin gliklatsidilla.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joiden diabetesta ei saatu tasapainoon huolimatta 3 kuukauden insuliinihoidon optimoinnista, satunnaistettiin joko pioglitatsonille tai lumelääkkeelle 12 kuukauden ajaksi.  $HbA_{1c}$  pieneni keskimäärin 0,45 %-yksikköä enemmän pioglitatsoniryhmän potilailla kuin niillä, jotka jatkoivat pelkällä insuliinihoidolla, huolimatta siitä että insuliiniannosta pienennettiin pioglitatsoniryhmässä.

HOMA-analyysi (Homeostasis Model Assessment) osoittaa, että pioglitatsoni parantaa sekä beetasolujen toimintaa että lisää insuliiniherkkyyttä. Kaksi vuotta kestäneet tutkimukset ovat osoittaneet tämän vaikutuksen pysyvyyden.

Vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsonilla saavutettiin johdonmukaisesti lähtöarvoon verrattuna tilastollisesti merkitsevä aleneminen albumiini/kreatiniini suhteessa.

Pioglitatsonin vaikutusta tutkittiin pienessä kahdeksantoista viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (pioglitatsonimonoterapia 45 mg vs. lume), joka tehtiin tyyppin 2 diabetespotilaille. Pioglitatsonihoitoon todettiin liittyvän merkitsevää painon nousua. Viskeraalinen rasva väheni huomattavasti, kun taas ekstra-abdominaalinen rasva lisääntyi. Samankaltaisten kehon rasvamuutosten myötä insuliiniherkkyyden on todettu parantuvan pioglitatsonihoidon aikana. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen pitoisuudet laskivat ja HDL-kolesterolitaso nousi lumelääkkeeseen verrattuna. Tähän liittyi pieni muttei kliinisesti merkitsevä LDL-kolesterolitason nousua. Plaseboon, metformiiniin ja gliklatsidiin verrattuna pioglitatsoni laski plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaispitoisuutta ja nosti HDL-kolesterolitasa kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Plaseboon verrattuna pioglitatsoni ei tilastollisesti merkitsevästi nostanut LDL-kolesterolitasa, kun taas metformiini ja gliklatsidi alensivat LDL-kolesterolitasa. Kaksikymmentä viikkoa kestäneessä tutkimuksessa pioglitatsoni, sekä vähensi paaston jälkeisiä triglyseridejä että alensi aterianjälkeistä hypertriglyseridemiaa vaikuttamalla sekä imeytyneisiin että maksassa syntetisoituihin triglyserideihin. Nämä vaikutukset olivat riippumattomia pioglitatsonin vaikutuksista sokeritasapainoon ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi erilaisia kuin glibenklamidilla.

PROactive-tutkimus, jonka päätetapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5238 tyyppin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkoveitustauti. Potilaat saivat aiemman diabeteslääkityksen sekä sydän- ja verisuonitautilääkityksen lisäksi satunnaisarvonnan mukaan joko pioglitatsonia tai lumelääkettä. Hoito kesti 3,5 vuoteen saakka. Tutkimushenkilöiden keski-ikä oli 62 vuotta ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 9,5 vuotta. Noin kolmannes potilaista sai insuliinia metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Tutkimuksen sisäänottoon vaadittiin, että potilaalla oli ollut yksi tai useampia seuraavista: sydäninfarkti, aivohalvaus, perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide tai sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, akuutti koronaarioireyhtymä, sepelvaltimotauti tai perifeerinen valtimoiden ahtauma. Melkein puolella potilaista oli ollut sydäninfarkti ja noin 20 %:lla oli ollut aivohalvaus. Noin puolella tutkimukseen osallistuneista oli ainakin kaksi sisäänottokriteereihin kuuluvista sydän- ja verisuonitautitapahtumista. Melkein kaikki (95 %) saivat sydän- ja verisuonitautien hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita (beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, angiotensiini II-reseptorin salpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, asetyylisalisyylihappoa, statiineja, fibraatteja).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta siihen, kun potilaalle ilmaantui jokin seuraavista: kuolema (kaikki syyt), ei-kuolemaan-johtaneet sydäninfarktit, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimotoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä ensisijaisessa päätetapahtumassa. Tulosten valossa pioglitatsonin käyttöön ei liity pitkällä aikavälillä sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä huolia. Kuitenkin turvotuksen, painon nousun ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys suureni. Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kuolleisuus ei lisääntynyt.

### Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva diabeteslääke, joka alentaa sekä perus- että aterian jälkeisiä sokeriarvoja plasmassa. Se ei stimuloi insuliinin eritystä, eikä siksi aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella eri tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glukogenolyysiiä
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa ja parantamalla glukoosin solunottoa ja käyttöä
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykokeenisynteesiä vaikuttamalla glykokeenisyntaasiin. Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosia solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan sen glykemiavaikutuksesta riippumattomasti. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa lyhyt- tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDLc-arvoja ja triglyseridien määrää seerumissa.

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien potilaiden intensiivisessä verensokerin säätelyssä. Tulokset osoittivat metformiinilla hoidetuilla ylipainoisilla potilailla (joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut):

- kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkitsevää vähenemistä; metformiiniiryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta)  $p = 0,0023$ , yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta)  $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkitsevä väheneminen: metformiini ryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta,  $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkitsevä väheneminen: metformiini ryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ( $p = 0,011$ ), ja verrattuna yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ( $p = 0,021$ )
- sydäninfarktitausten absoluuttisen riskin merkitsevä väheneminen: metformiini 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta ( $p = 0,01$ ).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Glubravan käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tyypin 2 diabeteksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Glubrava

Terveille vapaaehtoisille tehdyt bioekvivalenssitutkimukset ovat osoittaneet Glubrava-valmisteen olevan bioekvivalentti erillisinä tabletteina annetun pioglitatsonin ja metformiinin kanssa.

Ruoalla ei ollut vaikutusta pioglitatsonin AUC- tai  $C_{\max}$  -arvoihin, kun Glubrava-valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille. Kuitenkin metformiini keskimääräinen AUC ja  $C_{\max}$  olivat pienemmät ruoan jälkeen – AUC oli (13 % ja  $C_{\max}$  28 %). Pioglitatsonin  $t_{\max}$  viivästyi ruoan jälkeen noin 1,9 h ja metformiinin 0,8 h.

Seuraavassa kuvataan Glubrava-valmisteen aktiivisten aineosien farmakokineettiset ominaisuudet.

### Pioglitatsoni

#### *Imeytyminen*

Nielty pioglitatsoni imeytyy nopeasti. Muuttumattoman pioglitatsonin huippupitoisuus veressä saavutetaan yleensä 2 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Plasman lääkeainepitoisuudet suurenevät lineaarisesti annoksen suuruudesta riippuen välillä 2-60 mg. Tasapainotila saavutetaan 4-7 päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Säännöllinen lääkitys annostus ei johda yhdisteen tai metaboliittien kertymiseen. Ruuan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 80 %.

#### *Jakautuminen*

Arvioitu jakautumistilavuus on ihmisen elimistössä 0,25 l/kg.

Pioglitatsoni ja sen kaikki aktiiviset aineenvaihduntatuotteet sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %).

#### *Biotransformaatio*

Pioglitatsoni metaboloituu suuressa määrin maksassa alifaattisten metyleeniryhmien hydroksylaation kautta. Tämä tapahtuu pääasiassa CYP2C8-välitteisesti, joskin myös muut isoformit saattavat osallistua vähäisemmässä määrin metaboliaan. Kolme kuudesta tunnetusta metaboliitista on aktiivisia (M-II, M-III ja M-IV). Kun aktiivisuus, pitoisuudet ja sitoutuminen proteiineihin otetaan huomioon, pioglitatsoni ja sen metaboliitti M-III vaikuttavat yhtä paljon valmisteen tehoon. Tällä perusteella M-IV:n vaikutus tehoon on noin kolminkertainen pioglitatsonin vaikutukseen nähden, kun taas M-II:n suhteellinen teho on hyvin vähäinen.

*In vitro* tutkimukset eivät ole osoittaneet pioglitatsonin estävän minkään sytokromi P450-isoentsyymin toimintaa. Aine ei indusoi CYP1A:n, CYP2C8/9:n eikä CYP3A4:n toimintaa ihmisessä.

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että pioglitatsonilla ei ole merkitsevää vaikutusta digoksiiniin, varfariiniin, fenpropromonin eikä metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Ilmoitusten mukaan pioglitatsonin pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä käytetään yhdessä gemfibrosiilin kanssa (CYP2C8:n estäjä), ja pienenee, kun sitä käytetään yhdessä rifampisiinin kanssa (CYP2C8:n induktori) (ks. kohta 4.5).

#### *Eliminaatio*

Kun radioaktiivisesti merkittyä pioglitatsonia annettiin suun kautta koehenkilöille, yli puolet merkkiaineesta todettiin ulosteessa (55 %) ja pienempi osa virtsassa (45 %). Eläinten virtsassa tai ulosteessa voidaan havaita vain pieniä määriä muuttumatonta pioglitatsonia. Pioglitatsonin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5–6 tuntia. Aktiivien aineenvaihduntatuotteiden puoliintumisaika on 16–23 tuntia.

### *Lineaarisuus/ei-lineaarisuus*

Kerta-annostutkimusten perusteella lääkeaineen farmakokinetiikka on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

### *Vanhuksset*

Tasapainotilan farmakokinetiikka on samanlainen nuorten ja 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien elimistössä.

### *Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat*

Potilaissa, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, pioglitatsonin ja sen aineenvaihduntatuotteiden pitoisuus plasmassa on pienempi kuin potilaissa, joilla on normaali munuaistoiminta, mutta puhdistuma on samanlainen kummassakin potilasryhmässä. Siksi vapaan (sitoutumattoman) pioglitatsonin pitoisuus pysyy ennallaan.

### *Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat*

Pioglitatsonin kokonaispitoisuus plasmassa pysyy muuttumattomana, mutta jakautumistilavuus kasvaa. Tästä syystä puhdistuma pienenee ja suurempi osuus pioglitatsonista on vapaana.

## Metformiini

### *Imeytyminen*

$T_{\max}$  saavutetaan 2,5 tunnissa oraalisen metformiiniannoksen otosta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg metformiinitabletista on terveissä henkilöissä noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen imeytymätön osa oli noin 20–30 % (ulosteissa).

Metformiinin imeytyminen suun kautta nautittuna on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antoajoilla saavutetaan seerumin vakaan tilan pitoisuus 1–2 vuorokaudessa ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa korkein metformiiniipitoisuus seerumissa ( $C_{\max}$ ) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla tasoa 4 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % matalampi huippupitoisuus seerumissa, 25 % lasku kokonaispitoisuudessa ja 35 min hitaampi aika seerumin huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden arvojen alenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

### *Jakautuminen*

Seerumin proteiiniin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippuarvo on matalampi kuin seerumin ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punaiset verisolut edustavat todennäköisimmin jakautuman toista osaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus asettuu välille 63–276 l.

### *Biotransformaatio*

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisessä ei ole havaittu metaboliitteja.

### *Eliminaatio*

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaiskerästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Suun kautta nautitun lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa seerumin kohonneeseen metformiinitasoon.

### *Lineaarisuus/ei-lineaarisuus*

Suun kautta otetun metformiinin imeytyminen on saturoituvaa ja epätäydellistä. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikka on todennäköisesti ei-lineaarinen.



### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glubrava-valmisteen sisältämien lääkeaineiden yhdistelmällä ei ole suoritettu eläintutkimuksia. Seuraavat tiedot perustuvat pioglitatsonilla ja metformiinilla saatuihin tuloksiin yksin annettuina.

#### Pioglitatsoni

Kun toksisuuskokeissa hiirille, rotille, koirille ja apinoille annettiin valmistetta toistuvasti, niillä voitiin todeta johdonmukaisesti plasmatilavuuden kasvua, joka johti hemodiluutioon, anemiaan ja ohimenevään, epäkeskiseen sydämen hypertrofiaan. Lisäksi havaittiin lisääntyntä rasvan kertymistä ja infiltraatiota, joita havaittiin kaikilla eläinlajeilla, kun plasman lääkeainepitoisuudet olivat  $\leq 4$  kliniseen altistukseen verrattuna. Eläinkokeissa näkyi sikiön kehityksen hidastumista pioglitatsonihoidon aikana. Tämän voitiin todeta johtuvan siitä, että pioglitatsoni vähentää äidin hyperinsulinemiaa sekä raskauden aikana yleensä lisääntyvää insuliiniresistenssiä, vähentäen näin sikiön kasvuun tarvittavan ravinnon saatavuutta.

Pioglitatsonin ei havaittu olevan genotoksinen kattavassa *in vivo* - ja *in vitro* -koesarjassa. Yli 2 vuoden ajan pioglitatsonilla hoidetuilla rotilla todettiin lisääntyneen virtsarakon epiteelin hyperplasia (koirilla ja naarilla) ja kasvainten lisääntymistä (koirilla).

Virtsatiekiviä ja niiden muodostumista sekä niistä johtuvaa ärsytystä ja hyperplasiaa pidettiin urosrotista havaitun tuumorigeenisen vasteen mekanistisena selityksenä. 24 kuukautta kestäneessä mekanistisessa tutkimuksessa urosrotilla todettiin, että pioglitatsoni suurensi virtsarakon hyperplastisten muutosten ilmaantuvuutta. Ruokavalion happamoittaminen vähensi merkittävästi kasvainten ilmaantuvuutta, mutta ei poistanut sitä kokonaan. Mikrokitteiden esiintyminen pahensi hyperplastista vastetta, mutta sen ei katsottu olevan hyperplastisten muutosten pääasiallinen aiheuttaja. Näiden urosrotilla todettujen tuumorigeenisten löydösten merkitystä ihmiselle ei voida sulkea pois.

Hiirissä sukupuolesta riippumatta ei havaittu tuumorigeenistä vaikutusta. Virtsarakon hyperplasiaa ei todettu enintään 12 kuukautta pioglitatsonilla hoidetuissa koirissa tai apinoissa.

Familiaalisen adenomatoottisen polypoosin (FAP) eläinmallissa kahden muun tiatsolidiinidionin anto lisäsi paksusuolen tuumorien kirjoa. Tämän löydöksen merkitystä ei tiedetä.

#### Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten metformiinitutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa  
Povidoni (K30)  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti.

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Makrogoli 8000  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset.

14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 180 tabletin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11 joulukuuta 2007  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10 marraskuu 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irlanti

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glubrava 15 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit

pioglitatsoni/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti.

14 tablettia

28 tablettia

30 tablettia

50 tablettia

56 tablettia

60 tablettia

90 tablettia

98 tablettia

180 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Glubrava 15 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Glubrava 15 mg/850 mg tabletit

pioglitatsoni/metformiinihydrokloridi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Takeda (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**KALENTERIPAKKAUKSET:**

Ma 1      Ma 2

Ti 1      Ti 2

Ke 1      Ke 2

To 1      To 2

Pe 1      Pe 2

La 1      La 2

Su 1      Su 2

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Glubrava 15 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit** pioglitatsoni/metformiinihydrokloridi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Glubrava on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Glubravaa
3. Miten Glubravaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Glubravan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Glubrava on ja mihin sitä käytetään**

Glubrava sisältää pioglitatsonia ja metformiinia. Näitä diabeteslääkkeitä käytetään veren sokeripitoisuuden hallintaan.

Tätä lääkettä käytetään aikuisille tyypin 2 diabeteksen hoitoon (insuliinista riippumaton diabetes), kun metformiinihoito yksinään ei ole riittävä. Tyypin 2 diabetes puhkeaa yleensä aikuisiässä, etenkin ylipainoisille henkilöille, ja kun elimistö ei tuota riittävästi insuliinia (verensokeripitoisuutta säätelevää hormonia) tai ei kykene käyttämään tehokkaasti tuottamaansa insuliinia.

Glubrava auttaa veresi glukoositason säätelyssä, kun sinulla on tyypin 2 diabetes. Glubrava auttaa elimistöäsi käyttämään paremmin tuottamaansa insuliinia. Jos verensokeritasapaino ei kohene 3–6 kk kuluessa Glubrava-hoidon aloittamisesta, lääkkeen käyttö on lopetettava.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Glubravaa**

**Älä ota Glubravaa**

- jos olet allerginen pioglitatsonille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai sinulla on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa.
- jos sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus tai jos sinulla on vakavia verenkiertohäiriöitä, mukaan lukien sokki tai hengitysvaikeuksia.
- jos sinulla on maksasairaus.
- jos käytät liikaa alkoholia (joko päivittäin tai vain ajoittain).
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. kohta ”Maitohappoasidoosin riski”) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on tai on ollut virtsarakon syöpä.
- jos sinulla esiintyy verivirtsaisuutta, jonka syytä lääkäri ei ole tutkinut.
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

- jos sinulla on voimakas infektio tai dehydraatiota (elimistön kuivuminen).
- jos sinusta otetaan tietyn tyyppinen röntgenkuva, jota ennen saat varjoainetta injektiona, keskustele lääkärisi kanssa, sillä Glubrava-hoito tulee tauottaa joksikin aikaa ennen tutkimusta ja sen jälkeen.
- jos imetät.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Glubravaa (ks. myös kohta 4)

- jos sinulla on sydänsairaus. Joillekin pioglitatsoni- ja insuliiniyhdistelmähoitoa saaneille pitkään tyypin 2 diabetesta sairastaneille ja sydänsairautta tai aivohalvauksen äskettäin sairastaneille potilaille kehittyi sydämen vajaatoiminta. Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos sinulle ilmaantuu sydämen vajaatoimintaan viittaavia oireita, kuten epätavallista hengästyneisyyttä tai nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta.
- jos sinulla on nesteen kertymistä elimistöön tai sydämen vajaatoimintaa, etenkin jos olet yli 75-vuotias. Kerro myös lääkärillesi, jos käytät tulehduskipulääkkeitä, jotka voivat myös aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön ja turvotusta.
- jos sinulla on erityinen diabeettinen silmäsairaus, nimeltä makulaedeema (turvotus silmän takaosassa), keskustele lääkärisi kanssa, jos huomaat mitä tahansa näkömuutoksia.
- jos sinulla on munasarjakysta (munasarjojen monirakkulatauti). Raskauden mahdollisuus saattaa olla suurentunut, koska sinulla saattaa esiintyä jälleen ovulaatio Glubrava-hoidon aikana. Jos tämä koskee sinua, käytä asianmukaista ehkäisyä suunnittelemattoman raskauden mahdollisuuden estämiseksi.
- jos sinulla on maksaongelmia. Sinulta on otettava verikoe ennen Glubrava-hoidon aloittamista maksasi toiminnan tarkistamiseksi. Maksan toiminta saatetaan tarkistaa uudelleen säännöllisin väliajoin. Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyi maksan toimintahäiriöihin viittaavia oireita (kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta ja/tai tummaa virtsaa) koska maksan toiminta on tällöin tutkittava.

Myös anemiamia (verenvähyttä) voi esiintyä.

Lääkärisi saattaa seurata verisolupitoisuutta ja maksan toimintaa verikokeiden avulla.

### **Maitohappoasidoosin riski**

Glubrava voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana hättävänä vaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

**Glubrava-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa** (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

**Lopeta Glubrava-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairautentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Glubrava-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Glubrava-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Glubrava-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

### **Hypoglykemia**

Jos käytät Glubrava-tabletteja muiden diabeteslääkkeiden kanssa, on todennäköisempää, että verensokeripitoisuutesi laskee alle normaalin pitoisuuden (hypoglykemia). Jos sinulla on matalan verensokerin oireita, kuten heikotusta, huimausta, lisääntynyttä hikoilua, nopea syke, näköhäiriöitä tai keskittymisvaikeuksia, ota sokeria, jotta verensokerisi nousee. Pyydä lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta lisätietoa, jos et ole varma, miten tämä tilanne tunnistetaan. On suositeltavaa, että pidät mukanaasi sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokerista hedelmämehua. Veren tai virtsan sokeripitoisuus on tarkistettava säännöllisesti.

### **Luunmurtumat**

Potilailla, erityisesti naisilla, on havaittu enemmän luunmurtumia pioglitatsonihoidon yhteydessä. Lääkäri ottaa tämän huomioon diabeteksesi hoidossa.

### **Lapset ja nuoret**

Käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

### **Muut lääkevalmisteet ja Glubrava**

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Glubrava-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Glubrava-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Glubrava-lääkkeen annosta. Jotkin lääkkeet saattavat näet heikentää tai voimistaa Glubravan vaikutusta veren sokeripitoisuuteen.

Seuraavat lääkkeet saattavat voimistaa Glubravan verensokeria alentavaa vaikutusta, mikä voi aiheuttaa hypoglykemian (liian matalan verensokerin) riskin:

- gemfibrotsiili (liian suuren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen)
- angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät ja angiotensiini II reseptorin salpaajat (korkean verenpaineen hoitoon)
- simetidiini (liikahappoisuuden vähentämiseen)

Seuraavat lääkkeet saattavat heikentää Glubravan verensokeria alentavaa vaikutusta, mikä saattaa aiheuttaa liian korkean verensokerin (hyperglykemian) riskin:

- rifampisiini (tuberkuloosin ja muiden infektioiden hoitoon)
- glukokortikoidit (allergioiden ja tulehdusten hoitoon)
- beeta-2-agonistit (astman hoitoon)
- virtsaneritystä lisäävät nesteenoistolääkkeet (diureetit, korkean verenpaineen hoitoon)

Kerro lääkärille tai apteekissa, jos käytät jotakin näistä. Verensokeripitoisuutesi on tarkistettava ja Glubrava-annostasi saattaa olla tarpeen muuttaa.

Muut:

Kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)

### **Glubrava alkoholin kanssa**

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Glubrava-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohapposidoosin riskiä (ks. kohta ”Maitohapposidoosin riski”).

### **Raskaus ja imetys**

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kerro asiasta lääkärille. Tätä lääkettä ei saa käyttää raskauden aikana. Jos suunnittelet raskautta, lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät tai suunnittelet lapsesi imettämistä (ks. kohta ”Älä ota Glubravaa”).

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita, mutta ole varovainen, jos sinulla on näköhäiriöitä.

## **3. Miten Glubravaa otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on yksi tabletti kahdesti päivässä. Tarvittaessa lääkärisi saattaa määrätä sinulle erilaisen annostuksen. Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, lääkäri saattaa määrätä pienemmän annoksen, joka tulee ehkä ottaa erillisinä pioglitatsoni- ja metformiinitabletteina.

Niele tabletti vesilasillisen kanssa. Voit ottaa tabletit ruokailun yhteydessä tai heti ruokailun jälkeen, jotta mahavaivojen todennäköisyys pienenee.

Mikäli noudatat erityistä ruokavaliota diabeteksen hoitoon, jatka sitä normaaliin tapaan Glubrava-hoidon aikana.

Painosi tulee tarkistaa säännöllisin väliajoin. Mikäli painosi nousee, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Kun käytät Glubrava-läkettä, sinun pitää lääkärisi lähettämänä käydä verikokeessa aika ajoin. Näin varmistetaan, että maksasi toiminta on normaalia. Ainakin kerran vuodessa (tai useammin, jos olet iäkäs tai sinulla on munuaisongelmia) lääkärisi tarkistaa, että munuaisesi toimivat normaalisti.

### **Jos otat enemmän Glubravaa kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian monta tablettia tai jos joku muu tai lapsi ottaa lääkettäsi, kerro asiasta välittömästi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Verensokeripitoisuutesi saattaa pienentyä alle normaalipitoisuuden ja sitä voidaan suurentaa nauttimalla sokeria. Sinun on suositeltavaa pitää mukana sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

### **Jos unohtat ottaa Glubravaa**

Ota Glubravaa päivittäin saamiesi ohjeiden mukaisesti. Jos kuitenkin yksi annos jää väliin, jätä unohtunut annos ottamatta ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

### **Jos lopetat Glubravan oton**

Glubravaa on otettava joka päivä, jotta se vaikuttaa asianmukaisella tavalla. Jos lopetat Glubravan ottamisen, verensokeripitoisuus saattaa suurentua. Keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käytön lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Eryteisesti seuraavia vakavia haittavaikutuksia on esiintynyt:

Glubrava voi aiheuttaa hyvin harvinaisen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvän) mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopeta Glubrava-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Virtsarakon syöpää on havaittu melko harvinaisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta) potilailla, jotka käyttävät Glubrava-tabletteja. Sen oireita ja merkkejä ovat verivirtsaisuus, kipu virtsatessa tai äkillinen virtsaamistarve. Jos sinulla esiintyy jotakin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Paikallista turvotusta on esiintynyt yleisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä) potilailla, jotka käyttävät Glubravaa samanaikaisesti insuliinin kanssa. Jos sinulle kehittyy tämä haittavaikutus, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Luunmurtumia on havaittu yleisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä) naispotilailla, jotka käyttävät Glubrava-tabletteja, ja niitä on ilmoitettu myös Glubrava-tabletteja käyttävillä miespotilailla (yleisyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Jos huomaat tällaisen haittavaikutuksen, kerro siitä lääkäriillesi mahdollisimman pian.

Näön sumentumista, joka johtuu turvotuksesta (tai nesteestä) silmän takaosassa (makulaturvotus), on myös ilmoitettu Glubravaa käyttävillä potilailla (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Jos sinulla esiintyy tämä oire ensimmäistä kertaa, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian. Jos näkösi on jo sumentunut ja oire pahenee, kerro siitä lääkäriille mahdollisimman pian.

Glubrava-valmistetta käyttävillä potilailla on havaittu allergisia reaktioita, joiden esiintymistiheys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin). Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, johon liittyy nokkosihottumaa ja mahdollisesti hengitys- tai nielemisvaikeuksia aiheuttavaa kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, lopeta lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin.

Osalla Glubravaa käyttäneistä potilaista on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia

Hyvin yleiset (voivat esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- vatsakipu
- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli
- ruokahaluttomuus

Yleiset

- painon nousu
- päänsärky
- hengitystieinfektio
- näköhäiriöt
- nivelkipu
- impotenssi
- verta virtsassa
- verisolun määrän väheneminen (anemia)

- kosketustunnon puuttuminen
- makuaistin häiriöt

#### Melko harvinaiset

- sivuontelotulehdus (sinuiitti)
- ilmavaivat
- univaikeudet (unettomuus)

#### Hyvin harvinaiset

- B<sub>12</sub>-vitamiinimäärän väheneminen veressä
- ihon punoitus
- ihon kutina
- koholla oleva tai kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)

#### Tuntematon

- maksatulehdus (hepatiitti)
- maksan toimintahäiriö (maksaehtymien muutokset)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Glubravan säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Glubrava sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat pioglitatsoni ja metformiinihydrokloridi. Yksi tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K 30), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 8000, talkki ja titaanidioksidi (E171).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pitkulaisia, kuperia tabletteja, joissa toisella puolella on merkintä '15 / 850' ja toisella puolella '4833M'. Ne on pakattu alumiini/alumiiniläpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 tai 180 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.



**Мyyntiluvan haltija**

Takeda Pharma A/S,  
Dybendal Alle 10,  
2630 Taastrup,  
Tanska.

**Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto: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: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
[info@takeda.ee](mailto:info@takeda.ee)

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 6387800  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A.  
Tel: +34 917 14 99 00  
[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

**France**

Takeda France  
Tél: +33 1 46 25 16 16

**Lietuva**

Takeda UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com) 3

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

**Malta**

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

**Nederland**

Takeda Nederland bv  
Tel: +31 23 56 68 777

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infonorge@takeda.com](mailto:infonorge@takeda.com)

**Österreich**

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

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +358 1 377 88 96

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto: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](mailto:infosweden@takeda.com)

**United Kingdom**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0)1628 537 900

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN  
MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt glimepiridiä/pioglitatsonihydrokloridia, metformiinia/pioglitatsonia, pioglitatsonia koskevista määrääjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija on toimittanut uutta tietoa, joka liittyy turvallisuustietojen yhteenvedossa lueteltuihin tärkeisiin tunnistettuihin ja tärkeisiin mahdollisiin riskeihin. Meneillään olevan raportointikauden aikana esitetystä tietoa-aineistosta ei saatu uutta tietoa, joka sallisi näiden riskien pienentämisen, hallinnan tai luonnehdinnan jatkamisen. Esitettyjen tietojen perusteella hyväksytyissä valmistetiedoissa mainitut riskienminimointitoimet katsotaan lueteltujen turvallisuusriskien osalta riittäviksi.

Huomioiden riskien minimoinnin lisätoimenpiteiden käyttöönoton jälkeen kertyneet tiedot lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) oli yhtä mieltä myyntiluvan haltijan ehdotuksesta lopettaa lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi. Tämän vuoksi ehdot tai rajoitukset, jotka koskevat lääkevalmisteen turvallista ja tehokasta käyttöä, on päivitettävä siten, että lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi poistetaan. Riskinhallintasuunnitelma on päivitetty vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet**

Glimepiridiä/pioglitatsonihydrokloridia, metformiinia/pioglitatsonia, pioglitatsonia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että glimepiridiä/pioglitatsonihydrokloridia, metformiinia/pioglitatsonia, pioglitatsonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino ei muutu edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.