

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Competact 15 mg/850 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) tablettánként és 850 mg metformin-hidroklorid.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán '15 / 850', a másik oldalán „4833M” jelzéssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Competact 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőtt betegek második vonalbeli kezelésére javallott, különösen túlsúlyos betegeknek, amikor a legmagasabb tolerálható dózisban adott orális metformin monoterápia nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.

A pioglitazon-kezelés megkezdését követően 3-6 hónap elteltével felül kell vizsgálni, hogy a beteg kezelésre adott terápiás válasza (pl. HbA<sub>1c</sub>-érték csökkenése) megfelelő-e. Azoknál a betegeknél, akik nem mutatnak megfelelő választ, a pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni. A tartós kezelés lehetséges kockázatait szem előtt tartva, a gyógyszert felíró orvosnak rendszeres felülvizsgálatok során ellenőriznie kell a pioglitazon előnyeinak fennmaradását (lásd 4.4 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

#### Felnőttek (≥ 18 éves) normál veseműködésű (GFR ≥ 90 ml/perc)

A Competact javasolt dózisa általában napi 30 mg pioglitazon és napi 1700 mg metformin-hidroklorid (naponta kétszer egy Competact 15 mg/850 mg tablettát bevéve).

A Competact-ra való áttérés előtt megfontolandó a pioglitazon adag fokozatos beállítása (az optimális metformin dózishoz hozzáadva).

Amikor klinikailag lehetséges, szóba jöhet a közvetlen áttérés a metformin monoterápiáról a Competact terápiára.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Időskor*

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül, és az idős betegeknél gyakori a csökkent veseműködés, a Competact-ot szedő időskorúak esetében szükséges a veseműködés rendszeres ellenőrzése (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az orvosnak a kezelést a rendelkezésre álló legalacsonyabb adaggal kell kezdeni és az adagot fokozatosan kell emelni, különösen, ha a pioglitazont inzulinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4 pont Folyadékretenció és szívelégtelenség).

## Vesekárosodás

A GFR értékét a metformintartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

A metformin maximális napi adagját lehetőleg naponta 2-3 részre kell elosztani. Azon betegeknél, akiknél a GFR < 60 ml/perc, a laktacidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metforminkezelés megkezdése felmerül. Amennyiben nem áll rendelkezésre a Competact megfelelő hatáserősségű formája, a fix dóziszú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

GFR ml/perc	Metformin	Pioglitazon
60-89	A maximális napi adag 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.	Dózismódosításra nincs szükség A maximális dózis 45 mg.
45-59	A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	
30-44	A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	
< 30	A metformin ellenjavallt.	

## Májkárosodás

Májkárosodás esetében a Competact nem alkalmazható (lásd 4.3 és 4.4 pont).

## Gyermekek és serdülők

Az Competact biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 éves kor alatti serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Az alkalmazás módja

A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni. A Competact étkezés közbeni vagy közvetlenül étkezés utáni bevétele csökkentheti a metforminnal kapcsolatos gastrointestinalis panaszokat.

## 4.3 Ellenjavallatok

A Competact ellenjavallt a következő esetekben:

- a készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység;
- szívelégtelenség vagy az anamnézisben előforduló szívelégtelenség (NYHA I-IV. fokozat);
- húgyhólyag-carcinoma vagy húgyhólyag-carcinoma a kórtörténetben;
- kivizsgálatlan makroszkopikus haematuria;
- szöveti hipoxiához vezető akut vagy krónikus betegség, mint például szív- vagy légzési elégtelenség, közelmúltban lezajlott szívinfarktus, shock;
- májkárosodás;
- akut alkohol intoxikáció, alkoholizmus;
- akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktacidózis, diabéteszes ketoacidózis);
- diabéteszes precoma;
- súlyos veseelégtelenség (GFR < 30 ml/perc);
- akut állapotok, amelyek potenciálisan megváltoztathatják a veseműködést, mint például:

- dehidratáció;
- súlyos fertőzés;
- shock;
- jód tartalmú kontrasztanyagok intravasculáris beadása (lásd 4.4 pont);
- szoptatás (lásd 4.6 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nincsenek klinikai tapasztalatok a pioglitazonnak más orális antidiabetikus gyógyszerekkel hármas kombinációban történő alkalmazásáról.

##### Tejsavas acidosis

A laktátacidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktátacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a Competact adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők [*non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs*]) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktátacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktátacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttdadása (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktátacidózis kockázatáról. A laktátacidózisra jellemző az acidotikus diszpnóe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hipotermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a Competact szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a csökkent vér pH (< 7,35), az emelkedett plazma laktátszint (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvat arány.

##### Veseműködés

A GFR értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

Az idős betegeknél a csökkent veseműködés gyakori és tünet nélküli. Különös óvatosság szükséges minden olyan esetben, ahol károsodhat a veseműködés, mint például vérnyomáscsökkentő vagy vízhajtó kezelés indításakor és nem-szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazásának az elején.

##### Folyadékretenció és szívelégtelenség

A pioglitazon folyadékretenciót okozhat, amely szívelégtelenséget válthat ki, vagy súlyosbíthatja a fennálló szívelégtelenséget. Azon betegek kezelésekor, akiknél fennáll a pangásos szívelégtelenség kialakulásának legalább egy kockázati tényezője (pl. előzetes myocardialis infarktus vagy tüneteket okozó koronáriabetegség vagy idősek), a rendelkezésre álló legkisebb adaggal kell kezdeni a kezelést, és a dózist fokozatosan kell emelni. A betegeknél figyelni kell szívelégtelenség jeleire és tüneteire, a testtömeg növekedésére vagy oedemára, különösen azoknál, akiknél csökkent a szív rezervkapacitása. A készítmény forgalomba hozatalát követően egyes esetekben szívelégtelenség kialakulását jelezték pioglitazon és inzulin kombinált alkalmazása esetén, vagy akiknél az anamnézisben szívelégtelenség szerepelt. Mivel az inzulin és a pioglitazon alkalmazásához egyaránt folyadékretenció társul, inzulin és

Competact egyidejű adása fokozhatja az oedema kockázatát. A forgalomba hozatalt követően perifériás ödéma és szívelégtelenség eseteit jelentették olyan betegeknél, akik pioglitazont és nem szteroid gyulladáscsökkentőket, köztük szelektív COX-2-gátlókat alkalmaztak egyidejűleg. A kardiális állapot bármely romlása esetén a Competact-kezelést fel kell függeszteni.

Egy kardiovaszkuláris végpontú pioglitazon-vizsgálatot végeztek olyan 75 év alatti, 2-es típusú diabéteszben szenvedő betegek bevonásával, akiknél már fennállt jelentős nagyérbetegség. A korábban elkezdett antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezelés mellé pioglitazont vagy placebót adtak, maximum 3,5 évig. Ez a vizsgálat a szívelégtelenségről szóló jelentések számának emelkedését mutatta, mindazonáltal ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban.

### Idős kor

A súlyos szívelégtelenség megnövekedett kockázata miatt idős betegeknél az inzulinnal történő kombinációs alkalmazást fokozott körültekintéssel kell megfontolni.

Idős betegek esetében az előnyök és kockázatok mérlegelését az életkorral összefüggő kockázatok (különösen a húgyhólyag-carcinoma, a csonttörések és a szívelégtelenség) figyelembe vételével mind a kezelés megkezdése előtt, mind a kezelés során gondosan el kell végezni.

### Húgyhólyag-carcinoma

Egy kontrollált klinikai vizsgálatokon alapuló metaanalízis szerint gyakrabban jelentettek hólyagrákot a pioglitazonnal kezelt (12506 beteg közül 19 esetben, 0,15%), mint a kontroll csoportban (10212 beteg közül 7 esetben, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11–6,31; p = 0,029). Azon betegek kizárása után, akik a vizsgálati gyógyszert, a hólyagrák diagnózisát megelőzően kevesebb, mint egy évig kapták, a pioglitazon csoportban 7 eset (0,06%), míg a kontroll csoportban 2 eset (0,02%) maradt. Epidemiológiai vizsgálatok eredményei szintén arra engednek következtetni, hogy a pioglitazonnal kezelt diabéteszes betegeknél fennáll a hólyagrák kismértékben fokozott kockázata, azonban nem minden vizsgálatban azonosítottak statisztikailag szignifikáns kockázatonövekedést.

A pioglitazon kezelés megkezdése előtt a húgyhólyag-carcinoma kockázati tényezőit értékelni kell (a kockázatok az életkor, dohányzás, bizonyos foglalkozási és kemoterápiás ágensek expozíciója, pl. ciklofoszamid vagy korábbi sugárkezelés a medence területén. A pioglitazon kezelés megkezdése előtt minden makroszkopikus haematuriát ki kell vizsgálni.

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak orvosukhoz tanácsért, ha a kezelés során makroszkopikus haematuria vagy egyéb tünetek, pl. dysuria vagy sürgető vizelési inger jelentkeznek.

### A májfunkció ellenőrzése

A pioglitazon forgalomba hozatal után ritkán a májenzimszintek emelkedéséről és hepatocellularis diszfunkcióról számoltak be (lásd 4.8 pont). Bár nagyon ritka esetekben halálos kimenetelről is érkezett jelentés, ok-okozati összefüggést nem igazoltak.

Ezért ajánlott a Competact-ot szedő betegek májenzimeinek időszakos monitorozása. A májenzimeket a Competact kezelés megkezdése előtt minden betegnél ellenőrizni kell. Competact kezelés nem indítható olyan betegek esetében, akiknél magas kiindulási májenzimszinteket mértek (ALT > 2,5-szerese a normál érték felső határának), vagy májbetegsége utaló bármely egyéb bizonyíték esetén.

A Competact terápia elkezdését követően a májenzimszintek időszakos ellenőrzése ajánlott a klinikai kép alapján. Ha az ALT szintek a normál tartomány háromszorosa fölé emelkednek a Competact terápia során, a májenzimszinteket a lehető leghamarabb újra meg kell határozni. Ha az ALT a normál tartomány felső szintjének háromszorosa felett marad, a kezelést fel kell függeszteni. Ha rendellenes májműködésre utaló tünetek jelennek meg, köztük egyértelmű okkal nem magyarázható hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, anorexia és/vagy sötét színű vizelet, a májenzimeket ellenőrizni kell. A Competact kezelés folytatásáról való döntést a laboratóriumi értékelésekig a klinikai állapot

megítélése alapján kell meghozni. Ha sárgaság alakul ki, a gyógyszer alkalmazását fel kell függeszteni.

### Hízás

A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatok során dózisfüggő súlygyarapodást észleltek, mely a zsírszövet felszaporodása és esetenként a folyadékretenció következménye lehet. Némely esetben a testtömeg-növekedés a szívelégtelenség egyik tünete lehet, ezért a testsúly szoros ellenőrzése szükséges.

### Hematológia

A pioglitazon kezelés során az átlagos hemoglobinszint és a hematokritérték kismértékű csökkenését (4%, ill. 4,1% relatív csökkenés) figyelték meg, ami hemodilúcióval magyarázható. Hasonló változásokat tapasztaltak a pioglitazonnal végzett összehasonlító, kontrollos vizsgálatokban a metforminnal (3–4%-os hemoglobinszint és 3,6-4,1%-os hematokritérték relatív csökkenés) is.

### Hypoglykaemia

A pioglitazont egy szulfonilurea készítménnyel kettős orális kombinációban alkalmazó betegeknél fennállhat a dózisfüggő hypoglykaemia kockázata, és szükségessé válhat a szulfonilurea adagjának csökkentése.

### Látászavarok

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok szerint kiújuló vagy rosszabbodó diabetikus makula oedema lépett fel látásélesség-csökkenéssel tiazolidindion, pl. pioglitazon esetében. A legtöbb beteg egyidejű perifériás oedemát jelzett. Nem világos, hogy van-e közvetlen összefüggés a pioglitazon és a makula oedema között, a gyógyszert felíró orvosnak azonban ügyelnie kell arra, hogy fennáll a makula oedema kialakulásának lehetősége, ha a beteg látásélesség-zavarokra panaszodik; gondoskodni kell megfelelő szemészeti kontroll vizsgálatról.

### Műtét

Mivel a Competact metformin-hidrokloridot tartalmaz, ezért általános, spinális vagy epidurális érzéstelenítésben végzett műtét idejére a kezelést fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

### Jódtartalmú kontrasztanyag adása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravaszkuláris alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a Competact felhalmozódásával és a laktacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

### Policisztás petefészek szindróma

Az inzulinhatás fokozásának következményeként a polycisztás ovarium szindrómás betegeknél újra megindulhat az ovuláció. Ilyen esetekben fennállhat a teherbeesés kockázata. A betegnek tudnia kell a teherbeesés kockázatáról, és ha a beteg gyermeket kíván vállalni vagy teherbe esik, a kezelést fel kell függeszteni (lásd 4.6 pont).

## Egyéb

A randomizált, kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzésében a nők csonttöréseinek emelkedett incidenciáját észlelték (lásd 4.8 pont).

A számított törési incidencia a pioglitazonnal kezelt nőknél 1,9 törés/100 betegév és a komparátorral kezelt nőknél 1,1 törés/100 betegév volt. Ezért ebben az adatállományban az észlelt törési kockázat emelkedése pioglitazonnal kezelt nőknél 0,8 törés/100 betegév.

Néhány epidemiológiai vizsgálat a csonttörés kockázatának hasonló emelkedésére utalt férfiaknál és nőknél. A pioglitazonnal kezelt betegek hosszú távú gondozásában figyelembe kell venni a törések kockázatát (lásd 4.8 pont).

Citokróm P450 2C8 inhibitorokkal (pl. gemfibrozil) vagy induktorokkal (pl. rifampicin) való együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni. A glykaemiás kontrollt szorosan ellenőrizni kell. Megfontolandó a javasolt adagolás alapján a pioglitazon adagjának vagy a diabetes kezelésének módosítása (lásd 4.5 pont).

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

A Competact interakciókra vonatkozó klinikai vizsgálatokat nem végeztek. A következő megállapítások az egyes hatóanyagokra (pioglitazon és metformin) vonatkoznak.

### Metformin

#### Együttadása nem ajánlott

##### *Alkohol*

Az alkoholintoxikáció fokozza a laktacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor.

##### *Jódtartalmú kontrasztanyagok*

A Competact adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### Óvatossággal adható kombinációk

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktacidózis kockázatát. Ezen készítmények Competact együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinációs kezelés során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

A veseműködés során kiválasztott kationos gyógyszerek (pl. cimetidin) a metforminnal konkurálhatnak a vese szállítórendszerében. Hét normál, egészséges önkéntessel végzett vizsgálat kimutatta, hogy a cimetidin, napi kétszer 400 mg adagolásban 50%-kal növelte a metformin rendszeres kitétséget (AUC), a  $C_{max}$ -ot pedig 81%-kal. Ezért a vese kiválasztása során kimutatható kationos gyógyszerek kimutathatósága esetén szükséges a glikémiás ellenőrzés, az ajánlott gyógyszeradagolás felülvizsgálata, valamint a diabetikus kezelés módosítása.

### Pioglitazon

Pioglitazon és gemfibrozil (citokróm P450 2C8 inhibitor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke a háromszorosára nő. Mivel a dózisfüggő nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, gemfibrozillal együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat

a pioglitazon adagjának csökkentése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont). Pioglitazon és rifampicin (citokróm P450 2C8 induktor) együttes alkalmazása esetén arról számoltak be, hogy a pioglitazon AUC-értéke 54%-kal csökken. Rifampicinnel együttes alkalmazás esetén szükségessé válhat a pioglitazon adagjának emelése. Megfontolandó a glykaemiás kontroll szoros ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

A glükokortikoidok (szisztémásan és helyileg alkalmazva), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinsic hyperglykaemiás aktivitással rendelkeznek. Erről a beteget tájékoztatni kell, és gyakrabban kell a vércukorszintet ellenőrizni, főleg a kezelés kezdeti szakában. Amennyiben szükséges, az antihyperglykaemiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

Az ACE-gátlók a vércukorszint csökkenését okozhatják. Amennyiben szükséges, az antihyperglykaemiás gyógyszer adagját folyamatosan igazítani kell, amíg a másik gyógyszeres kezelés folyik, illetve a kezelés befejezésekor.

Gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokban a pioglitazonnak nem volt lényeges hatása a digoxin, warfarin, fenpropromon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinamikájára. Humán vizsgálatokban nem mutattak ki induktor hatást az indukálható fő citokróm P450, 1A, 2C8/9 és 3A4A esetén. *In vitro* vizsgálatokban nem tapasztaltak gátló hatást egyetlen citokróm P450 izoenzim esetében sem. Ezen enzimek által lebontott hatóanyagokkal (pl. orális fogamzásgátlók, ciklosporin, kalciumcsatorna-gátlók, HMGCoA-reduktáz inhibitorok) kölcsönhatások nem várhatók.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

A Competact terhes nőknél vagy szoptatás alatt történő alkalmazásáról sem preklinikai sem klinikai adat nem áll rendelkezésre.

##### Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Competact alkalmazása nem javallt olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Amennyiben a beteg teherbe kíván esni, a Competact kezelést fel kell függeszteni.

##### Terhesség

###### *A pioglitazonnal kapcsolatos kockázatok*

A pioglitazon terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre megfelelő emberre vonatkozó adat. Az állatkísérletek rákkeltő hatást nem mutattak ki, de a farmakológiai hatással kapcsolatos főtotoxicitást igen (lásd. 5.3 pont).

###### *A metforminnal kapcsolatos kockázatok*

Az állatkísérletek nem mutattak ki rákkeltő hatást. Kisebb klinikai vizsgálatok nem mutattak ki malformatív hatásokat a metformin esetében.

A Competact nem javallt terhesség alatt. Amennyiben a beteg teherbe esne, a Competact kezelést fel kell függeszteni.

##### Szoptatás

A pioglitazon és a metformin jelenlétét kimutatták patkányok anyatejében. Nem tudni, hogy a szoptatás következtében a gyógyszer bejut-e a csecsemő szervezetébe. Ezért a Competact szoptatás ideje alatt nem adható (lásd 4.3 pont).

##### Termékenység

Állatokon pioglitazonnal végzett fertilitási vizsgálatokban nem volt a párzásra, a megtermékenyülésre vagy a fertilitási indexre gyakorolt hatás.



A metformin 600 mg/kg/nap adagban, ami a testfelületeket összehasonlítva a maximális ajánlott humán adag háromszorosa, nem befolyásolta a hím és a nőstény patkányok termékenységét.

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Competact nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Látászavarokat tapasztaló betegeknek azonban óvatosaknak kell lenniük gépjárművezetés és gépek kezelése közben.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonsági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokat végeztek mind Competact tablettákkal, mind együttesen alkalmazott pioglitazonnal és metforminnal (lásd 5.1 pont). A kezelés megkezdésekor hasi fájdalom, hasmenés, étvágycsökkenés, hányinger és hányás fordulhat elő. Ezek a reakciók nagyon gyakoriak, de általában a legtöbb esetben maguktól megszűnnek. A laktát acidózis egy súlyos reakció, ami nagyon ritkán (< 1/10 000) fordulhat elő (lásd 4.4 pont) és az egyéb reakciók, mint a csonttörés, a testtömeg-növekedés és az ödéma gyakran ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) fordulhat elő (lásd 4.4 pont).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Kettős vak vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra a MedDRA által javasolt nomenklatúrában, szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint osztályozva. A gyakorisági kategóriák definíciója: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő előfordulási gyakoriság, majd súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Mellékhatás	Mellékhatások gyakorisága		
	pioglitazon	metformin	Competact
<b>Fertőző betegségek és parazita-fertőzések</b>			
felső légúti fertőzések	gyakori		gyakori
Sinusitis	nem gyakori		nem gyakori
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>			
húgyhólyag-carcinoma	nem gyakori		nem gyakori
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Anaemia			gyakori
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>			
túlérzékenység és allergiás reakciók <sup>1</sup>	nem ismert		nem ismert
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>			
B <sub>12</sub> -vitamin-felszívódás csökkenése <sup>2</sup>		nagyon ritka	nagyon ritka
laktát acidózis		nagyon ritka	nagyon ritka
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Hypaesthesia	gyakori		gyakori
Almatlanság	nem gyakori		nem gyakori
Fejfájás			gyakori
Ízérzészavar		gyakori	gyakori
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
látászavar <sup>3</sup>	gyakori		gyakori

Mellékhatás	Mellékhatások gyakorisága		
	pioglitazon	metformin	Competact
Maculaoedema	nem ismert		nem ismert
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek<sup>4</sup></b>			
hasi fájdalom		nagyon gyakori	nagyon gyakori
Hasmenés		nagyon gyakori	nagyon gyakori
Flatulentia			nem gyakori
Étvágycsökkenés		nagyon gyakori	nagyon gyakori
Hányinger		nagyon gyakori	nagyon gyakori
Hányás		nagyon gyakori	nagyon gyakori
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			
hepatitis <sup>5</sup>		nem ismert	nem ismert
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
Erythema		nagyon ritka	nagyon ritka
Viszketés		nagyon ritka	nagyon ritka
Urticaria		nagyon ritka	nagyon ritka
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>			
csonttörés <sup>6</sup>	gyakori		gyakori
Arthralgia			gyakori
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>			
Haematuria			gyakori
<b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>			
erectilis dysfunctio			gyakori
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
oedema <sup>7</sup>			gyakori
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>			
testtömeg-növekedés <sup>8</sup>	gyakori		gyakori
alanin-aminotranszferázszint emelkedése <sup>9</sup>	nem ismert		nem ismert
májfunkciós rendellenesség		nem ismert	nem ismert

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

<sup>1</sup> A forgalomba hozatalt követően túlérzékenységi reakciókat jelentettek pioglitazonnal kezelt betegeknél. Ezek között a reakciók között anaphylaxia, angiooedema és urticaria szerepel.

<sup>2</sup> A hosszú távú metformin kezelést összefüggésbe hozták a B<sub>12</sub>-vitamin felszívódásának és szérumszintjének csökkenésével. Az etiológiát ajánlatos figyelembe venni, ha a betegnél megaloplastic anémia észlelhető.

<sup>3</sup> Látászavart főként a kezelés korai szakaszában jelentettek. Ez a vércukorszint változásaival áll összefüggésben, és a szemlencse turgorában és törésmutatójában bekövetkező átmeneti változások következménye.

<sup>4</sup> Az emésztőrendszeri betegségek és tünetek leggyakrabban a kezelés megkezdése során lépnek fel, és a legtöbb esetben spontán módon eltűnnek.

<sup>5</sup> Elszigetelt jelentések: májfunkció rendellenességek vagy hepatitisz, melyek a metformin kezelés megszüntetése után eltűntek.

<sup>6</sup> Elvégezték a maximum 3,5 éves időtartamú randomizált, komparátor-kontrollos, kettős-vak klinikai vizsgálatokból (melyekbe több mint 8100 pioglitazonnal és 7400 komparátorral kezelt beteget vontak be) származó csonttöréses mellékhatások összesített elemzését. A pioglitazont szedő nőknél a törések magasabb arányát észlelték (2,6%), mint a komparátor-csoportban (1,7%). A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,3%, ill. 1,5%). A 3,5 éves időtartamú PROactive vizsgálatban a 870 pioglitazonnal kezelt nőbeteg közül 44 (5,1%; 1,0 törés 100 betegévenként), míg a 905 komparátorral kezelt nőbeteg közül 23 (2,5%; 0,5 törés 100 betegévenként) szenvedett törést. A pioglitazonnal kezelt nőknél megfigyelt kockázattöbblet ebben a vizsgálatban tehát 0,5 törés 100 betegévenként. A pioglitazonnal, ill. komparátorral kezelt férfiaknál nem észlelték a törések arányának emelkedését (1,7%, ill. 2,1%). A forgalomba hozatalt követően csonttöréseket jelentettek mind férfi, mind nőbetegeknél (lásd 4.4 pont).

<sup>7</sup> Oedemát a metforminnal és pioglitazonnal kezelt betegek 6,3%-ánál jeleztek az aktív komparátorral végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban, míg szulfonilurea adása a metformin kezelés mellett az oedema 2,2%-os előfordulásához vezetett. A jelentett oedema esetek általában enyhék, illetve közepesen súlyosak voltak, és rendszerint nem igényelték a kezelés megszakítását.

<sup>8</sup> Aktív komparátorral végzett kontrollos vizsgálatokban a pioglitazon monoterápia esetén az átlagos testtömeg-növekedése egy év alatt 2-3 kg volt. A kombinációs vizsgálatokban a metforminhoz adott pioglitazon egy éves kezelést követően átlagosan 1,5 kg-os testtömeg-növekedést eredményezett.

<sup>9</sup> A pioglitazonnal végzett klinikai vizsgálatokban a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó mértékű ALT emelkedés incidenciája azonos volt a placebo esetén észlelttel, de kevesebb volt, mint amit a metformin, ill. a szulfonilurea összehasonlító csoportokban megfigyeltek. A pioglitazon kezelés során csökkent a májenzimsszintek átlagértéke.

Kontrollált klinikai vizsgálatokban a pioglitazont szedők körében a jelentett szívelégtelenség incidenciája azonos volt a placebo csoportban, valamint a metforminnal, ill. a szulfonilureával kezelt betegek körében megfigyelt szinttel, azonban nőtt, ha inzulinkezeléssel együttesen alkalmazták. Egy előzetesen fennálló nagyérbetegségben szenvedő betegek bevonásával végzett kardiovaszkuláris végpontú vizsgálatban a súlyos szívelégtelenség incidenciája 1,6%-kal magasabb volt pioglitazon esetében, mint a placebo-csoportban, ha inzulint tartalmazó kezelés mellett alkalmazták. Mindazonáltal, ez nem vezetett a mortalitás növekedéséhez ebben a vizsgálatban. Ebben a vizsgálatban a pioglitazont és inzulint kapó betegeknél a szívelégtelenség nagyobb arányát figyelték meg a 65 éves vagy idősebb betegeknél, mint 65 évesnél fiatalabb betegeknél (9,7% szemben a 4,0%-kal). Pioglitazon nélkül inzulinnal kezelt betegeknél a szívelégtelenség aránya 8,2% volt a 65 éves vagy idősebb betegeknél, szemben a 65 évesnél fiatalabb betegeknél észlelt a 4,0%-kal. Szívelégtelenséget jelentettek a pioglitazon szedése kapcsán a forgalomba hozatalt követően, és gyakrabban jelentették, ha a pioglitazont inzulinnal együttesen alkalmazták, vagy ha szívelégtelenség szerepelt az anamnézisben (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túlادagolás**

Klinikai vizsgálatokban a betegek az ajánlott legmagasabb, 45 mg/nap dózisonál többet vettek be. A legnagyobb jelentett bevitel 120 mg/nap volt 4 napig, majd 180 mg/nap 7 napon keresztül, amelynek kapcsán nem jelentkezett semmilyen tünet sem.

A metformin jelentős túladagolása (vagy a lactacidaemia egyéb meglévő rizikótényezői) tejsavas acidosishoz vezethet, amely egy vészhelyzetet jelent és kórházi kezelést igényel.

A laktát és a metformin eltávolításának leghatásosabb módja a hemodialízis.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikumok, orális antidiabetikumok kombinációi, ATC kód: A10BD05

A Competact két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglukaemiás hatóanyag kombinációja, a 2-es típusú cukorbetegség glikémiás kontrolljának javítására: pioglitazon, mely a tiazolidin-dionok, és metformin-hidroklorid, mely a biguanidok osztályába tartozik. A tiazolidin-dionok elsősorban az inzulinérzékenység csökkentésével fejtik ki a hatásukat, a biguanidok pedig főként azáltal, hogy csökkentik a máj endogén glükóztermelését.

#### Pioglitazon és metformin kombinációja

Naponta kétszer alkalmazott fix dózisú pioglitazon 15 mg/metformin 850 mg kombinációt tartalmazó tablettát (N = 201), naponta kétszer alkalmazott 15 mg pioglitazont (N = 189) és naponta kétszer alkalmazott 850 mg metformint (N = 210) vizsgáltak egy randomizált, kettős vak, parallel csoportban végzett vizsgálatban olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akiknek az átlagos kiindulási HbA<sub>1c</sub>-értéke 9,5% volt. A korábban szedett antidiabetikus gyógyszert a kiindulási értékek mérése előtt 12 héttel megszakították. Huszonnégy hetes kezelést követően az elsődleges végpont, vagyis a HbA<sub>1c</sub> átlagos változása a kiindulási értékhez képest -1,83% volt a kombinációt szedő csoportban, a pioglitazon-csoportban mért -0,96%-os (p < 0,0001) és a metformin csoportban mért -0,99%-os (p < 0,0001) változással szemben.

A fenti vizsgálatban látott biztonságossági profil az egyes hatóanyagok esetében tapasztalt ismert mellékhatásokat tükrözte, és nem utalt újabb biztonságossági problémákra.

#### Pioglitazon

A pioglitazon hatásait az inzulinrezisztencia csökkentése révén fejtheti ki. A pioglitazon valószínűleg specifikus magreceptorok (peroxisomális proliferator aktivált gamma) aktiválása útján hat, melynek következtében állatokban a máj, a zsírszövet és a vázizmok sejteinek inzulinérzékenysége fokozódik. A pioglitazon kezelés csökkenti a máj glükóztermelését és inzulinrezisztencia esetén fokozza a perifériás glükózhasznosítás mértékét.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek éhomi és posztprandiális glykaemiás kontrollja javul. A jobb glykaemiás kontroll révén csökkennek az éhomi és a posztprandiális plazma inzulinkoncentrációk. Egy, a pioglitazon monoterápiát gliklazid monoterápiával összehasonlító vizsgálatot kiterjesztettek két évre, hogy felmérjék a terápiás hatásvesztésig (azaz HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,0% megjelenése a kezelés első hat hónapját követően) eltelt időt. A Kaplan–Meier-analízis szerint a terápiás hatásvesztésig eltelt idő rövidebb volt a gliklaziddal kezelt betegeknél, a pioglitazon csoporthoz képest. Két év után a glykaemiás kontroll (HbA<sub>1c</sub> < 8,0%) a pioglitazonnal kezelt betegek 69%-ánál, a gliklaziddal kezelt 50%-ánál egyensúlyban volt. Egy két évig tartó vizsgálatban metformin tartalmú kombinációs kezelésben hasonlították össze a pioglitazont gliklaziddal. Egy év után a szénhidrát-anyagcsere állapota, melyet a HbA<sub>1c</sub> kiindulási értéktől való átlagos eltéréseivel mértek, hasonló volt mindkét kezelési csoportban. A második év során a HbA<sub>1c</sub> érték romlása kisebb mértékű volt a pioglitazonnal kezelt csoportban, mint a gliklaziddal kezeltében.

Egy placebo-kontrollos vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akiknél három hónapos optimalizált inzulinkezelés ellenére sem volt kielégítő a vércukorszint beállítás, és pioglitazon- vagy

placebo-kezelésre randomizálták őket 12 hónapon át. A pioglitazont kapó betegeknek 0,45%-os átlagos HbA<sub>1c</sub>-csökkenést mértek a továbbra is inzulin-monoterápiát kapókhoz képest, és a pioglitazon-csoportban az inzulin adagját csökkentették.

A HOMA-analízis szerint a pioglitazon javítja a béta sejtek működését, valamint az inzulinérzékenységet is fokozza. Két éven át tartó klinikai vizsgálatok e hatás fennmaradását mutatták.

Egy évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon rendre szignifikáns mértékben csökkentette az albumin/kreatinin arányt a kiinduláshoz képest.

A pioglitazon (45 mg monoterápia versus placebo) hatását 2-es típusú diabetesben egy kisméretű, 18 hetes vizsgálatban tanulmányozták. A pioglitazon kezelést szignifikáns testtömeg-növekedés kísérte. A visceralis zsírállomány szignifikánsan csökkent, míg az extraabdominalis zsírtömeg mennyisége nőtt. A testzsír eloszlás pioglitazon adásakor végbemenő hasonló változásait az inzulinérzékenység javulása kísérte. A klinikai vizsgálatok többségében a placebohoz képest csökkent plazma össztriglicerid- és szabad zsírsav-koncentrációkat, valamint a HDL-koleszterin szintek emelkedését figyelték meg, az LDL-koleszterin szintek kismértékű, de klinikailag nem jelentős növekedésével. Maximum két évig tartó klinikai vizsgálatokban a pioglitazon a placebo-, metformin- vagy gliklazid kezeléshez képest csökkentette a teljes plazma triglicerid- és szabad zsírsav szintet, és növelte a HDL-koleszterint. Placebóval összehasonlítva a pioglitazon nem növelte statisztikailag szignifikáns mértékben az LDL-koleszterin szinteket, míg metformin és gliklazid kezelés esetében csökkenést tapasztaltak. Egy 20 hetes vizsgálatban – a trigliceridek felszívódásának és májban történő szintézisének csökkentése révén – az éhomi trigliceridek csökkentése mellett a pioglitazon csökkentette a posztprandiális hypertrigliceridaemiát is. Ezek a hatások függetlenek voltak a pioglitazon szénhidrát-anyagcserére gyakorolt hatásaitól és statisztikailag szignifikáns mértékben eltértek a glibenklamid hatásától.

A PROactive vizsgálatban, mely egy 5238, 2-es típusú diabetes mellitusban és előzetesen fennálló jelentős nagyérbetegségben szenvedő beteg bevonásával végzett placebo-kontrollos kardiovaszkuláris végpontú vizsgálat volt, a meglévő antidiabetikus és kardiovaszkuláris kezeléshez pioglitazont vagy placebót adtak 3,5 éven keresztül. A vizsgálati populáció átlagéletkora 62 év volt, a diabetes átlagosan 9,5 éve állt fenn. A betegek kb. egyharmada kapott inzulint metforminnal és/vagy szulfonilureával. A bevonáshoz a következő kritériumokból egy vagy több volt szükséges: myocardialis infarktus, stroke, perkután kardiális intervenció vagy coronaria bypass graft, akut koronária szindróma, koronária betegség vagy perifériás verőérszűkület. A betegek majdnem felénél volt az anamnézisben myocardialis infarktus, és kb. 20%-uknak volt korábban stroke-ja. A vizsgálati populáció kb. felénél fennállt legalább két, anamnesztikus kardiovaszkuláris bevonási kritérium. Majdnem minden személy (95%) kapott kardiovaszkuláris gyógyszert (béta-blokkolók, ACE-gátlók, angiotenzin II antagonisták, Ca-csatorna blokkolók, nitrátok, diuretikumok, acetilszalicilsavat, sztatínok, fibrátok).

Bár a vizsgálat eredménytelen volt az elsődleges végpontot illetően (ami a bármely okból eredő mortalitás, a nem halálos kimenetelű myocardialis infarktus, a stroke, az akut koronária szindróma, a lábszár vagy combamputáció, koronária revaszkularizáció és az alsó végtag revaszkularizáció összevont végpontja volt), az eredmények arra utalnak, hogy a pioglitazon alkalmazásakor nem merülnek fel hosszú távú kardiovaszkuláris problémák. Mindazonáltal az ödéma, a testtömeg-növekedés és a szívelégtelenség incidenciája nőtt. Nem észlelték a szívelégtelenségből eredő mortalitás növekedését.

### Metformin

A metformin antihyperglukaemiás hatással rendelkező biguanid, amely mind az éhgyomri, mind az étkezés utáni vércukorszinteket csökkenti. Nem stimulálja az inzulinszekréciót, és ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metforminnak három hatásmechanizmusa lehet:

- a májban történő glükóztermelés csökkentése, a glükoneogenesis és glikogenolízis gátlása révén

- az inzulinérzékenység enyhe fokú emelése az izmokban, a perifériás glükózfelvétel és -hasznosítás javítása
- a glükóz felszívódásának lassítása a belekben.

A metformin stimulálja az intracelluláris glikogénszintézist, a glikogén-szintetázra gyakorolt hatása révén. A metformin fokozza bizonyos membrán glükóz-transzporterek (GLUT-1 és GLUT-4) transzport kapacitását.

Emberekben, a glykaemiára kifejtett hatásától függetlenül, a metformin kedvezően befolyásolja a lipid anyagcserét. Terápiás dózisok mellett, kontrollált közép- vagy hosszú távú klinikai vizsgálatok során kimutatták: a metformin csökkenti az összkoleszterin, LDLc- és trigliceridszinteket.

Egy prospektív, randomizált vizsgálat (UKPDS) kimutatta az intenzív vércukorkontroll hosszú távú előnyeit 2-es típusú diabetesben. Az önmagában alkalmazott diéta elégtelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek értékelése a következőket mutatta:

- a diabetes okozta szövődmények abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését a metformin csoportban (29,8 esemény/1000 betegév), szemben a csak diétázó csoporttal (43,3 esemény/1000 betegév),  $p = 0,0023$ , és szemben a kombinált szulfonilurea, ill. inzulinmonoterápiás csoportokkal (40,1 esemény/1000 betegév),  $p = 0,0034$
- a diabéteszsel kapcsolatos mortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 7,5 esemény/1000 betegév, csak diéta 12,7 esemény/1000 betegév,  $p = 0,017$
- az összmortalitás abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 13,5 esemény/1000 betegév, szemben a csak diétával, 20,6 esemény/1000 betegév ( $p = 0,011$ ), illetve a kombinált szulfonilurea és inzulin monoterápiával, 18,9 esemény/1000 betegév ( $p = 0,021$ )
- a szívinfarktus abszolút rizikójának szignifikáns csökkenését: metformin 11 esemény/1000 betegév, csak diéta 18 esemény/1000 betegév ( $p = 0,01$ ).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Competact vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitus esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Competact

Egészséges önkénteseken végzett bioegyenértékűségi vizsgálatok során kimutatták, hogy a Competact bioegyenértékű a külön tablettaként beadott pioglitazonnal és metforminnal.

Egészséges önkénteseknek adva a Competact-ot, az étel nem befolyásolta sem a pioglitazon AUC-értékét, sem a  $C_{max}$  értéket. A metformin esetén a táplálkozást követően a fő AUC és a  $C_{max}$  alacsonyabb volt (13% és 28%). A  $T_{max}$  étel esetén kb. 1,9 órát késett pioglitazonnal és 0,8 órát metforminnal.

A következő megállapítások a Competact egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságaira vonatkoznak.

### Pioglitazon

#### *Felszívódás*

Az orális alkalmazást követően a pioglitazon gyorsan felszívódik. A változatlan formájú pioglitazon általában a bevételt követően 2 órával éri el csúcskoncentrációját a plazmában. A plazmaszintek 2 mg-60 mg dózis bevitelét követően arányosan emelkedtek. A dinamikus egyensúlyi állapot 4-7 nappal az alkalmazás kezdetét követően alakul ki. Az ismételt dózisok nem vezetnek a vegyület, ill. a

metabolitok akkumulációjához. Étkezés nem befolyásolja a felszívódást. A pioglitazon abszolút biológiai hozzáférhetősége nagyobb, mint 80%.

#### *Eloszlás*

Az eloszlási térfogat becsült értéke emberben 0,25 l/kg.

A pioglitazon és összes aktív metabolitja nagymértékben kötődik a plazmafehérjéhez (> 99%).

#### *Biotranszformáció*

A pioglitazon kiterjedt metabolizmuson megy át a májban, az alifás metilénsoportok hidroxilezése révén. Ez főképpen a citokróm P450 2C8 izoenzim útján történik, de kisebb mértékben más izoenzimek is részt vehetnek a metabolizmusban. A hat azonosított metabolitból három farmakológiailag aktív (M-II, M-III és M-IV). Az aktivitás, a koncentrációk és a fehérjekötődés figyelembevételével a pioglitazon és az M-III metabolit egyforma mértékben járul hozzá a hatáshoz. A fenti szempontok figyelembevételével az M-IV metabolit hozzájárulása a hatékonysághoz mintegy háromszorosa a pioglitazonénak, míg az M-II relatív hatékonysága minimális.

*In vitro* vizsgálatokban nem mutatták ki, hogy a pioglitazon a citokróm P450 bármely izoenzimét gátolná. Emberben az indukálható fő P450 izoenzimeket (1A, 2C8/9 és 3A4) a pioglitazon nem indukálja.

Az interakciós vizsgálatok szerint a pioglitazonnak nincs lényeges hatása a digoxin, a warfarin a fenpropionon és a metformin farmakokinetikájára, ill. farmakodinamikájára. A pioglitazon együttes alkalmazása gemfibrozillal (citokróm P450 2C8 inhibitor) vagy rifampicinnel (citokróm P450 2C8 induktor) a beszámolók szerint emeli, ill. csökkenti a pioglitazon plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

#### *Elimináció*

Jelzett pioglitazon embernek történő orális adagolását követően főként a székletből (55%) és kisebb mennyiségben a vizeletből (45%) nyertek vissza jelzett anyagot. Állatokban a változatlan formájú pioglitazont csak kis mennyiségben lehetett kimutatni mind a vizeletben, mind a székletben. A változatlan formájú pioglitazon átlagos plazma eliminációs felezési ideje 5-6 óra, míg az összes aktív metabolitjaié 16-23 óra.

#### *Idős kor*

A dinamikus egyensúlyi farmakokinetika hasonló a 65 évesnél fiatalabb és idősebb emberek esetében.

#### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Vesekárosodás esetén a pioglitazon és metabolitjainak plazmakoncentrációi alacsonyabbak, mint normál vesefunkciójú személyek esetében, de a pioglitazon *per os* clearance-e hasonló. Így a szabad (fehérjéhez nem kötött) pioglitazon koncentrációja nem változik.

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

A pioglitazon plazma összkoncentrációja nem változik, de az eloszlási térfogat nő. Ily módon az intrinsic clearance csökken, amelyhez magasabb fehérjéhez nem kötött pioglitazon frakció társul.

#### Metformin

##### *Felszívódás*

A metformin egy dózis *per os* bevétele után 2,5 órával éri el a  $T_{max}$ -ot. Egészséges önkéntesekben egy 500 mg-os metformin tableta abszolút biohasznosulása közel 50-60%. Egy orális adag után a székletben található fel nem szívódott rész 20-30% volt.

Az orális adagolás után a metformin felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezések szerint a metformin felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris. A szokásos dózisok és adagolási rend esetén a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció 24-48 órán belül alakul ki és általában kevesebb,

mint 1 µg/ml. Kontrollált klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin plazmaszintek ( $C_{max}$ ) nem haladták meg a 4 µg/ml-es értéket, még maximális dózisok esetén sem.

Az étel csökkenti és kismértékben megnyújtja a metformin felszívódását. Egy 850 mg-os adag bevitelét követően 40%-kal alacsonyabb plazma csúcskoncentrációt, az AUC 25%-os csökkenését és a  $T_{max}$  35 perces megnyúlását észlelték. Ennek a csökkenésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

#### *Eloszlás*

A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható. A metformin az eritrocitákban oszlik szét. A vérben a csúcsérték alacsonyabb, mint a plazmában, és közel azonos időben alakul ki. A vörösvértestek valószínűleg egy másodlagos eloszlási teret képeznek. Az átlag  $V_d$  63-276 l között alakult.

#### *Biotranszformáció*

A metformin változatlan formában ürül a vizelettel. Emberben nem izoláltak metabolitokat.

#### *Elimináció*

A metformin renális clearance-e >400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomeruláris filtráció és tubuláris szekréció révén eliminálódik. Egy orális adag után a látszólagos terminális felezési idő kb. 6,5 óra. Károsodott veseműködés esetén a renális clearance a kreatinin clearance mértékével arányosan csökken, és ezáltal az eliminációs felezési idő megnyúlik, ami a metformin plazmaszintjének emelkedéséhez vezet.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A Competact-ban található gyógyszerek kombinációjával nem végeztek állatkísérleteket. A következő adatok külön pioglitazonnal, illetve metforminnal végzett klinikai vizsgálatok eredményeiből származnak.

#### Pioglitazon

Toxicológiai vizsgálatokban a haemodilútióval, anaemiával és reverzibilis excentrikus kardiális hypertrophiával járó plazmatérfogató expanzió következetesen kimutatható volt egereknek, patkányoknak, kutyáknak és majmoknak adott ismételt dózisokat követően. Ezen felül fokozott mértékű zsírlerakódást és infiltrációt figyeltek meg. Ezeket a jelenségeket a klinikai expozíciónál legfeljebb 4-szer nagyobb plazmakoncentráció mellett több fajon is megfigyelték. A pioglitazonnal végzett állatkísérletekben megfigyelhető volt a magzat növekedésének elmaradása. Ez a pioglitazon anyai hyperinsulinaemiát és a vemhesség alatti fokozott inzulinrezisztenciát megszüntető hatására volt visszavezethető, így módon csökkentve a magzati növekedés számára elérhető metabolikus szubsztrátok mennyiségét.

A pioglitazon esetében átfogó *in vivo* és *in vitro* genotoxicitási vizsgálatssorozattal sem mutattak ki genotoxikus potenciált. Pioglitazonnal 2 évig kezelt patkányok esetében a húgyhólyagepithelium-hyperplasia (hímek és nőtények), ill. daganatok (hímek) előfordulásának fokozódását mutatták ki.

Feltehetően a húgykő képződése és jelenléte, valamint az azt követő irritáció és hyperplasia volt a mechanisztikus alapja a hím patkányoknál megfigyelt tumorképződési válasznak. Egy hím patkányokon végzett, 24 hónapos mechanisztikus vizsgálat kimutatta, hogy a pioglitazon alkalmazása a húgyhólyag hyperplasiás elváltozásainak gyakoribb előfordulásához vezetett. A savasság étrendi növelése jelentősen csökkentette a tumorok előfordulási gyakoriságát, de nem szüntette meg azokat. Mikrokrisztályok jelenléte súlyosbította a hyperplasiás választ, de nem tekinthető a hyperplasiás elváltozások elsődleges okának. A hím patkányokon megfigyelt tumorképződés jelentősége embernél sem kizárt.

Egérben egyik nem esetében sem figyeltek meg tumorképződést. Sem kutyákban, sem majmokban nem tapasztaltak húgyhólyag hyperplasiát 12 hónapos pioglitazon-kezelést követően.



A familiaris adenomatosus polyposis (FAP) egyik állatkísérletes modelljében két másik tiazolidindion fokozta a vastagbélben a tumor sokszorozódását. E megfigyelés jelentősége nem ismeretes.

### Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz  
Povidon (K30)  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Magnézium-sztearát.

#### Filmbevonat

Hipromellóz  
Makrogol 8000  
Talkum  
Titán-dioxid (E171).

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Alumínium/alumínium buboréksomagolások.  
Dobozonként 56, 112 tablettá.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Németország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/354/005  
EU/1/06/354/010

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. július 28.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016 április 25

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

08/2023

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Írország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ (A BLUE BOX-SZAL)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Competact 15 mg/850 mg filmtabletta

pioglitazon/metformin-hidroklorid

#### 2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

56 tabletta

112 tabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJAI

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

#### 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN



**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/06/354/005 56 tabletta  
EU/1/06/354/010 112 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Competact 15 mg/850 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

---

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Competact 15 mg/850 mg tableta

pioglitazon/metformin-hidroklorid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**NAPTÁRAS CSOMAGOLÁSHOZ**

7 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolás

14 tablettát tartalmazó buborékcsoomagolás

H.	H. 1	H. 2
K.	K. 1	K. 2
Sze.	Sze. 1	Sze. 2
Csüt.	Csüt. 1	Csüt. 2
P.	P. 1	P. 2
Szo.	Szo. 1	Szo. 2
Vas.	Vas. 1	Vas. 2

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Competact 15 mg/850 mg filmtabletta pioglitazon/metformin-hidroklorid

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Competact és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Competact szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Competact-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Competact-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Competact és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Competact pioglitazon és metformint tartalmaz. Vércukorszint-csökkentő gyógyszer (antidiabetikum), amelyet a 2-es típusú (nem inzulinfüggő) cukorbetegség (diabétes mellitusz) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél, amennyiben a metformin kezelés önmagában nem elegendő. A 2-es típusú cukorbetegség rendszerint felnőttkorban alakul ki, különösen annak következtében, ha a beteg túlsúlyos, és amikor a szervezet nem képes elég inzulint (egy hormon, ami a vércukorszintet szabályozza) termelni vagy nem képes elég hatékonyan felhasználni a termelt inzulint. 3-6 hónappal azután, hogy elkezdte szedni a Competact-ot, kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy hat-e.

A Competact 2-es típusú cukorbetegségben azáltal segít a vércukorszint kontrollálásában, hogy elősegíti a szervezet által termelt inzulin hatékonyabb hasznosítását.

#### 2. Tudnivalók a Competact szedése előtt

##### Ne szedje a Competact-ot

- ha allergiás a pioglitazonra, metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha szívelégtelenségben szenved vagy korábban volt már szívelégtelensége.
- ha nemrégiben infarktusa volt, keringési problémái vannak, úgymint sokk, vagy légzési nehézségek.
- ha májbetegsége van.
- ha sok alkoholt fogyaszt (minden nap, vagy csak időről időre).
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyos hiperglikémiával (magas vércukorszinttel), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors súlyvesztéssel, laktáacidózissal (tejsavas acidózissal) (lásd "A laktáacidózis (tejsavas acidózis) kockázata" pontot) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.

- ha húgyhólyagdaganata van vagy valaha volt.
- ha vér van a vizeletében, amit kezelőorvosa még nem vizsgált ki.
- ha veseműködése súlyosan csökkent.
- ha valamilyen fertőzése van, vagy kiszáradt.
- ha röntgenfelvételt készítenek Önről, beinjekciózható festékanyag használatával, beszéljen kezelőorvosával, mivel a Competact szedését egy bizonyos ideig fel kell függesztenie a vizsgálat előtt és után.
- ha szoptat.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Competact szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével (lásd 4. pont)

- ha szívpanaszai vannak. Néhány esetben, ha régóta fennállt a 2-es típusú cukorbetegség és szívbetegség, vagy korábbi szélütés esetén, pioglitazonnal és inzulinnal együtt folytatott kezelés mellett szívelégtelenség alakult ki. Mielőbb értesítse kezelőorvosát, ha a szívelégtelenség tüneteit észleli, mint pl. a szokatlan nehézlégzés vagy gyors súlygyarapodás vagy helyi duzzanat (ödéma).
- ha a szervezete visszatartja a vizet (folyadékretenció) vagy szívelégtelensége van, különösen, ha 75 évesnél idősebb. El kell mondania kezelőorvosának, ha gyulladásgátló gyógyszereket szed, melyek szintén okozhatnak folyadék-visszatartást és vizenyőt.
- ha egy speciális, cukorbetegség okozta szembetegsége, ún. makula ödémája (a szem hátsó részének duzzanata) van, beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen változást észlel látásában.
- ha ciszták vannak a petefészkekben (polycisztás ovárium szindróma). Ez esetben fokozódhat a teherbeesés valószínűsége, mivel ha Competact-ot szed, újból peteérés következhet be. Ha ez vonatkozik Önre, használjon megfelelő fogamzásgátló módszert a nem kívánt terhesség elkerülésére.
- ha májproblémái vannak. Mielőtt elkezdi szedni az Competact-ot, vérmintát fognak venni Öntől, hogy ellenőrizzék a májműködését. A vizsgálatot időközönként meg kell ismételni. Mielőbb értesítse kezelőorvosát, ha májproblémákra utaló tünetek alakulnak ki Önnél (mint tisztázatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, étvágycsökkenés és/vagy sötét színű vizelet) mivel ezekben az esetekben a májműködését ellenőrizni kell.

A vörösvértestek számának csökkenését is tapasztalhatja (vérszegénység).

### **A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata**

A Competact egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik Önre vonatkozik, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

**Rövid ideig hagyja abba a Competact szedését, ha olyan betegsége van, amely dehidratációval (jelentős testfolyadékhiánnyal) járhat, például súlyos hányás, hasmenés, láz vagy hőhatás, vagy ha a szokásosnál kevesebb folyadékot fogyaszt. További utasításért forduljon kezelőorvosához.**

**Hagyja abba a Competact szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.**

A laktátacidózis (tejsavas acidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullet,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A laktacidózis (tejsavas acidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

A Competact-kezelés során kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre lehet szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Ha Önnek nagyobb műtétre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Competact szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Competact szedését.

### **Alacsony vércukorszint**

Ha a Competact-ot a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt szedi, valószínűbb, hogy vércukorszintje a normális szint alá csökken (hipoglikémia). Ha az alacsony vércukorszint tüneteit észleli, mint a gyengeség, szédülés, fokozott izzadás, gyors szívdobogás, látászavarok vagy koncentrációs nehézségek, egy kis cukrot kell ennie, hogy vércukorszintje újra megemelkedjen. További információért forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, ha nem biztos abban, hogyan ismerje fel ezt. Ajánlott, hogy hordjon magánál egy kis kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukrozott gyümölcslevet.

### **Csonttörés**

Pioglitazont szedő betegeknél, főként nőknél megnövekedett a csonttörések száma. Kezelőorvosa figyelembe veszi majd ezt a cukorbetegség kezelésekor.

### **Gyermekek és serdülők**

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél 18 éves kor alatt nem ajánlott.

### **Egyéb gyógyszerek és a Competact**

Ha Önnek kontrasztanyagot tartalmazó röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Competact szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Competact szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Competact adagját. Különösen fontos, hogy megemlítsa az alábbiakat:

- gemfibrozil (a koleszterinszint csökkentésére használják)
- rifampicin (tuberkulózis és egyéb fertőzések kezelésére használják)
- cimetidin (a gyomorsav csökkentésére használják)
- glükokortikoidok (gyulladások kezelésére használják)
- béta-2-agonisták (asztma kezelésére használják)
- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók])
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX-2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib)
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók).

### **A Competact egyidejű bevétele alkohollal**

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Competact szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a laktacidózis (tejsavas acidózis) előfordulásának kockázatát (lásd „A laktacidózis (tejsavas acidózis) kockázata” pontot).

### **Terhesség és szoptatás**

- feltétlenül tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. A Competact szedése terhesség alatt nem ajánlott. Ha gyermekvállalást tervez, kezelőorvosa tanácsolni fogja Önnek, hogy hagyja abba a gyógyszer szedését.
- ne szedjen Competact-ot, ha szoptat, vagy ha azt tervezi, hogy gyermekét szoptatni fogja (lásd a „Ne szedje a Competact-ot” pontot).

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Ez a szer nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban legyen óvatos, ha látászavart tapasztal.

### **A Competact nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Competact-ot?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja napi kettő. Szükség esetén kezelőorvosa ettől eltérő adagolást is előírhat. A tablettákat egy pohár vízzel vegye be. Csökkent veseműködés esetén kezelőorvosa kisebb adagokat írhat elő, és ilyenkor előfordulhat, hogy a pioglitazont és a metformint külön tablettaként kell beszednie.

A tablettákat beveheti étkezés közben vagy közvetlenül utána, így csökken a gyomorpanaszok valószínűsége.

Ha Ön cukorbetegnek számára javasolt diétát követ, ezt folytatnia kell a Competact szedésének időtartama alatt.

Testsúlyát rendszeres időközönként ellenőriznie kell; ha testsúlya nőtt, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Kezelőorvosa a Competact tablettákkal való kezelés során időszakosan vérvizsgálatot ír elő. Így ellenőrizhető a máj ép működése. Veseműködését kezelőorvosa legalább évente egyszer ellenőrzi (idősebbeknél vagy vesebetegeknél gyakrabban).

### **Ha az előírtnál több Competact-ot vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, vagy ha egy másik személy, illetve gyermek vette be az Ön tablettáit, azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Vércukorszintje a normális alá csökkenhet, ami cukor fogyasztásával emelhető. Javasolt, hogy mindig tartson magánál kockacukrot, édességet, kekszet vagy cukros gyümölcslevet.

Ha véletlenül a szükségesnél több Competact-ot vett be tejsavas acidózist észlelhet (lásd „A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata” pontot).

### **Ha elfelejtette bevenni a Competact-ot**

A Competact-ot az előírás szerint naponta vegye be. Mindazonáltal, ha elfelejtette bevenni a soron következő adagját, hagyja ki az elmulasztott adagot, és a szokásos adagolási rend szerint folytatva vegye majd be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Competact szedését**

A Competact-ot a megfelelő hatás érdekében minden nap szednie kell. Ha abbahagyja az Competact szedését, vércukorszintje megemelkedhet. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyja ezt a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Competact egy nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett laktátacidózist (tejsavas acidózist) okozhat (lásd „A laktátacidózis (tejsavas acidózis) kockázata” pontot). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Competact szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a laktát acidózis kómához vezethet.

A Competact-ot szedő betegek körében nem gyakran (100 betegből legfeljebb 1-nél) húgyhólyagdaganat fordult elő. Jelei és tünetei a vér megjelenése a vizeletben, a vizelés közben jelentkező fájdalom és a hirtelen vizelési inger. Amennyiben ezek közül bármelyiket észleli, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát.

A Competact-ot szedő nőbetegek esetében gyakran (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet) számoltak be a csontok töréséről, és Competact-ot szedő férfi betegeknél is jelentették ezt (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Amennyiben ezt a mellékhatást észleli, mielőbb tájékoztassa kezelőorvosát.

Jelentettek homályos látást a szemfenéken kialakuló duzzanat (vagy folyadékgyülem) (makuláris ödéma) következtében (gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Ha először tapasztal ilyen tüneteket, értesítse kezelőorvosát, mielőbb lehetséges. Amennyiben korábban már homályos volt a látása és a tünetek súlyosbodnak, szintén mielőbb értesítse kezelőorvosát.

Ismeretlen gyakoriságú allergiás reakciókat jelentettek Competact-ot szedő betegeknél (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Ha Önél súlyos allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata jelentkeznek, melyek légzési vagy nyelési nehézséget okozhatnak, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.

A következő mellékhatásokat észlelték egyes Competact-ot szedő betegek

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érint)

- hasi fájdalom
- hányinger
- hányás
- hasmenés
- étvágycsökkenés

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érint)

- helyi duzzanat (ödéma)
- testsúlynövekedés
- fejfájás
- légúti fertőzés
- látási rendellenesség
- ízületi fájdalom
- impotencia



- vér jelenléte a vizeletben
- a vörösvérsejtek számának csökkenése (anémia)
- zsibbadás
- ízérezészavar

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-nél)

- melléküreg gyulladás (szinuszitisz)
- hasi puffadás
- álmatlanság (inszomnia)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a B<sub>12</sub> vitamin mennyiségének csökkenése a vérben
- a bőr kivörösödése
- bőrvizsketés
- kiemelkedő viszkető kiütések (csalánkiütés)

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- májgyulladás (hepatitisz)
- a májműködés romlása (májenzim változások)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Competact-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Competact?**

- A készítmény hatóanyagai a pioglitazon és a metformin-hidroklorid. 15 mg pioglitazon (hidroklorid formájában) és 850 mg metformin-hidroklorid tablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, povidon (K 30), kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, hipromellóz, makrogol 8000, talkum és titán-dioxid (E171).

### **Milyen a Competact külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A filmtabletta (tabletta) fehér vagy csaknem fehér, domború egyik oldalán '15 / 850', másik oldalán '4833M' jelzéssel.

Alumínium/alumínium buborékcsoomagolásban, 56 és 112 tablettát kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Németország

**Gyártó**

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Írország

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma augusztus 2023.**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

(<http://www.ema.europa.eu/>) található.