

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Competact 15 mg/850 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Tablete so bele ali skoraj bele barve, podolgovate, filmsko obložene, z oznako '15 / 850' na eni in '4833M' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Competact je indicirano kot drugi izbor zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih, še posebno pri bolnikih s čezmerno telesno maso, pri katerih ni možno vzdrževati primerne koncentracije glukoze v krvi z največjim dovoljenim peroralnim odmerkom metformina samega.

Po začetku zdravljenja s pioglitazonom je treba bolnike pregledati po 3 do 6 mesecih, da se oceni ustreznost odziva na zdravljenje (npr. zmanjšanje HbA_{1c}). Pri bolnikih, ki ne pokažejo ustreznega odziva, je treba pioglitazon ukiniti. Glede na možna tveganja pri dolgotrajni terapiji, mora zdravnik potrditi pri rednih rutinskih pregledih, da je korist pioglitazona ohranjena (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR \geq 90 ml/min)

Priporočeni odmerek zdravila Competact je 30 mg/dan pioglitazona in 1.700 mg/dan metforminijevega klorida (dan v obliki ene tablete zdravila Competact 15 mg/850 mg dvakrat na dan).

Preden se bolnika prevede na zdravljenje z zdravilom Competact, je treba najprej prilagoditi odmerek pioglitazona (dodajanje k optimalnemu odmerku metformina).

Če je klinično sprejemljivo, se sme razmisliti o neposredni zamenjavi iz monoterapije z metforminom na zdravljenje z zdravilom Competact.

Posebne populacije

Starejši

Zaradi izločanja metformina skozi ledvice in zaradi starostnega nagnjenja k zmanjšanju ledvičnega delovanja je pri starejših bolnikih, ki jemljejo zdravilo Competact, potrebno redno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravniki morajo začeti zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo in odmerek zviševati postopoma, še posebej, ko se pioglitazon uporablja v kombinaciji z insulinom (glejte poglavje 4.4 Zastajanje tekočine in srčno popuščanje).

Ledvična okvara

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Competact, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazona
60 do 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Brez prilagajanja odmerka. Največji dnevni odmerek je 45 mg
45 do 59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	
30 do 44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	
< 30	Metformin je kontraindiciran.	

Jetrna okvara

Zdravila Competact pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Competact pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti s kozarcem vode. Jemanje zdravila Competact med obrokom ali neposredno po njem lahko ublaži gastrointestinalne simptome, ki so povezani z metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Competact je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- srčnemu popuščanju ali anamnezi srčnega popuščanja (klasifikacija NYHA, stadiji I do IV);
- raku sečnega mehurja ali raku sečnega mehurja v anamnezi;
- neraziskani makroskopski hematuriji;
- akutnih ali kroničnih boleznih, ki so lahko vzrok hipoksije tkiv, npr. srčno ali respiratorno popuščanje, nedaven miokardni infarkt, šok;
- oslABLjenem delovanju jeter;
- akutni zastrupitvi z alkoholom, alkoholizmu;
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- diabetični komi;
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min);
- akutnih stanjih, ki lahko spremenijo delovanje ledvic:
 - dehidraciji;
 - hudih okužbah;
 - šoku;
- intravenski uporabi jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavje 4.4);

- dojenju (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kliničnih izkušenj s pioglitazonom v trojni kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki ni.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni boleznii ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje Competact začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem Competact in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih, glejte poglavje 4.2. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Pri starejših bolnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in asimptomatsko. V primerih, ko lahko pride do oslabiljenega delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), je potrebna posebna previdnost.

Zastajanje tekočine in srčno popuščanje

Pioglitazon lahko povzroči zastajanje tekočine, to pa lahko poslabša ali pospeši srčno popuščanje. Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo vsaj en dejavnik tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja (npr. predhodni miokardni infarkt ali simptomatsko koronarno arterijsko bolezen ali v primeru starejših bolnikov), mora zdravnik začeti zdravljenje z najnižjim možnim odmerkom in ga postopoma višati. Bolnike je treba opazovati zaradi znakov in simptomov srčnega popuščanja, povečanja telesne mase ali edema; posebno tiste z zmanjšano srčno rezervo. V času trženja zdravila so poročali o primerih srčnega popuščanja, ko so pioglitazon uporabljali v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih s srčnim popuščanjem v anamnezi. Ker sta tako insulin kot pioglitazon povezana z zastajanjem tekočine, lahko sočasno jemanje insulina in zdravila Competact poveča tveganje za edeme. Po prihodu zdravila na trg so o primerih perifernega edema in srčnega popuščanja poročali tudi pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s pioglitazonom in z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2. Če se pojavi kakršnokoli poslabšanje srčnega statusa, je treba zdravljenje z zdravilom Competact ukiniti.

Kardiovaskularno študijo izida s pioglitazonom so opravili pri bolnikih, mlajših od 75 let s sladkorno boleznijo tipa 2 in že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi. Pioglitazon ali placebo so dodajali k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju v trajanju do 3,5 let.

Ta študija je pokazala povečanje poročil srčnega popuščanja, vendar to ni vodilo k dvigu smrtnosti v tej študiji.

Starejši

Zaradi povečanega tveganja za hudo srčno odpoved je potrebna previdnost pri kombinirani uporabi z inzulinom pri starejših.

Glede na s starostjo povezana tveganja (zlasti rak sečnega mehurja, zlomi in srčno popuščanje), je treba pri starejših ravnovesje med koristmi in tveganji skrbno pretehtati pred in med zdravljenjem.

Rak sečnega mehurja

O primerih raka sečnega mehurja so pogosteje poročali v meta-analizi kontroliranih kliničnih preskušanjih s pioglitazonom (19 primerov od 12.506 bolnikov, 0,15%) kot v kontrolnih skupinah (7 primerov od 10.212 bolnikov, 0,07%) HR = 2,64 (95% IZ 1,11-6,31, p = 0,029). Ko so izločili bolnike, ki so bili v času diagnoze rak sečnega mehurja preiskovanemu zdravilu izpostavljeni manj kot eno leto, so ugotovili 7 primerov (0,06%) raka mehurja pri pioglitazonu in 2 primera (0,02%) v kontrolnih skupinah. Tudi epidemiološke študije kažejo malo večje tveganje za rak sečnega mehurja pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s pioglitazonom, čeprav pri vseh študijah povečanje tveganja ni bilo statistično signifikantno.

Dejavnike tveganja za rak sečnega mehurja je treba oceniti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom (tveganja vključujejo starost, kajenje v anamnezi, izpostavljenost nekaterim poklicnim dejavnikom ali kemoterapiji npr. ciklofosfamid ali zdravljenje pred obsevanjem v predelu medenice). Vsako makroskopsko hematurijo je treba preveriti pred začetkom zdravljenja s pioglitazonom.

Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo pomoč svojega zdravnika, če se med zdravljenjem pojavi makroskopska hematurija ali drugi simptomi, kot so disurija ali povečana potreba po uriniranju.

Spremljanje delovanja jeter

V postmarketinških izkušnjah s pioglitazonom so poročali o redkih primerih povišanih jetrnih encimov in hepatocelularne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Čeprav so v zelo redkih primerih poročali o smrtnem izidu, vzročna povezava ni bila ugotovljena.

Zato je priporočeno, da pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Competact, redno spremljate vrednosti jetrnih encimov. Jetrne encime je treba pri vseh bolnikih kontrolirati pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Competact. Pri bolnikih s povišanimi izhodiščnimi vrednostmi jetrnih encimov (ALT > 2,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) ali s kakršnimi koli drugimi znaki jetrne bolezni, zdravljenja z zdravilom Competact ne smemo začeti.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Competact je priporočeno, da jetrne encime spremljate redno po klinični presoji. Če se med zdravljenjem z zdravilom Competact ravni ALT zvišajo do 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba ravni jetrnih encimov čimprej ponovno kontrolirati. Če ravni ALT ostanejo > 3-kratne zgornje meje normalnih vrednosti, je treba zdravljenje prekiniti. Če bolnik razvije simptome, ki kažejo na moteno delovanje jeter, kar lahko vključuje nepojasnjeno slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksijo in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime. Odločitev o tem, ali zdravljenje bolnika z zdravilom Competact nadaljevati, naj do laboratorijskih vrednotenj temelji na klinični presoji. Če se pojavi zlatenica, je treba zdravilo ukiniti.

Pridobivanje telesne mase

V kliničnih preskušanjih s pioglitazonom so opažali z odmerkom povezano pridobivanje telesne mase, ki je lahko posledica nabiranja maščob in v nekaterih primerih povezano z zadrževanjem tekočine. V nekaterih primerih je povečanje telesne mase lahko simptom srčnega popuščanja, zato je treba telesno maso skrbno spremljati.

Hematologija

Med zdravljenjem s pioglitazonom se je pojavljalo majhno znižanje povprečne vrednosti hemoglobina (4% relativno znižanje) in hematokrita (4,1% relativno znižanje), skladno s hemodilucijo. Podobne spremembe so opažali v primerjalnih kontroliranih preskušanjih s pioglitazonom pri bolnikih, zdravljenih z metforminom (hemoglobin 3-4% in hematokrit 3,6-4,1% relativna znižanja).

Hipoglikemija

Bolniki, ki prejemajo pioglitazon v dvojnem zdravljenju s sulfonilsečnino, so lahko izpostavljeni tveganju za od odmerka odvisno hipoglikemijo, in je morda potrebno znižati odmerek sulfonilsečnine.

Očesne bolezni

Pri postmarketinškem spremljanju zdravila so poročali o nastopu ali poslabšanju diabetičnega makularnega edema s poslabšanjem ostrine vida pri tiazolidindionih, vključno s pioglitazonom. Pri mnogih od teh bolnikov so poročali o sočasnem perifernem edemu. Ni znano, če je med pioglitazonom in makularnim edemom direktna povezava, zato naj bodo zdravniki pozorni na možnost makularnega edema pri bolnikih s poslabšano ostrino vida in naj razmislijo o napatitvi bolnika k oftalmologu.

Kirurgija

Ker zdravilo Competact vsebuje metformin hidroklorid, je treba jemanje le-tega prekiniti v času operativnega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Competact je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Sindrom policističnih jajčnikov

Zaradi okrepite delovanja insulina lahko zdravljenje s pioglitazonom pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov povzroči obnovitev ovulacije. Te bolnice utegnejo zanositi. Zato se morajo tveganja za zanositev zavedati, in če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.6).

Drugo

V skupni analizi neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj, so opazili povečano incidenco zlomov kosti pri ženskah (glejte poglavje 4.8).

Izračunana incidenca zlomov je bila 1,9 zlomov na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom in 1,1 zlom na 100 bolniških let pri ženskah, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Opazovano povečano tveganje za zlom pri ženskah v tej skupini podatkov na pioglitazonu je torej 0,8 zlomov na 100 bolniških let uporabe.

Nekatere epidemiološke študije so pokazale podobno povečano tveganje za zlome tako pri moških kot ženskah. Pri dolgoročnem zdravljenju bolnikov s pioglitazonom je treba upoštevati tveganje za zlome (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasnem dajanju z zaviralci (npr. gemfibrozil) ali induktorji (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8 je potrebna previdnost. Potrebno je skrbno spremljanje glikemičnega nadzora. Pretehtati je treba prilagoditev odmerka pioglitazona v okviru priporočenega odmerjanja ali spremeniti zdravljenje sladkorne bolezni (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalne študije interakcij za zdravilo Competact niso bile narejene. Sledeče navedbe odražajo dostopne podatke o posameznih zdravilnih učinkovinah (pioglitazonu in metforminu).

Metformin

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Competact je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), antagonist receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z Competact je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Pri kationskih zdravilih, ki se izločajo z ledvično tubulno sekrecijo (npr. cimetidin), lahko zaradi tekmovanja za skupne ledvične tubulne transportne sisteme pride do interakcije z metforminom. Raziskava pri sedmih zdravih prostovoljcih je pokazala, da je cimetidin, ki ga je bolnik prejemal v odmerku 400 mg dvakrat na dan, povečal sistemsko izpostavljenost metforminu (AUC) za 50% in C_{max} za 81%. Zato je potrebno pri sočasnem jemanju kationskih zdravil, ki se izločajo z ledvično tubulno sekrecijo, skrbno spremljati koncentracijo glukoze v krvi, prilagoditev odmerka znotraj priporočljivega odmerjanja in spremembe pri zdravljenju sladkorne bolezni.

Pioglitazon

Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralec citokroma P450 2C8) povzroči 3-kratno povečanje AUC pioglitazona. Ker obstaja možnost povečanja od odmerka odvisnih neželenih dogodkov, bo morda ob sočasnem dajanju gemfibrozila treba znižati odmerek pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4). Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) povzroči 54% zmanjšanje AUC pioglitazona. Morda bo ob sočasnem dajanju rifampicina potrebno povišati odmerek pioglitazona. Upoštevati je treba skrbno spremljanje glikemičnega nadzora (glejte poglavje 4.4).

Glukokortikoidi (dani sistemsko ali lokalno), agonisti beta 2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. O slednjem je potrebno bolnika informirati, potrebno pa je tudi pogosteje opravljati teste za določanje koncentracije glukoze v krvi, še posebno na začetku zdravljenja. Če je potrebno, odmerek antidiabetikov prilagodimo, bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

Zaviralci ACE lahko zmanjšajo koncentracijo glukoze v krvi. Če je potrebno, odmerek antidiabetikov prilagodimo, bodisi zdravljenju z drugimi zdravili bodisi ukinitvi zdravljenja s takšnimi zdravili.

Študije medsebojnega delovanja so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metformina. Študije pri človeku ne kažejo nobenih indukcij poglavitnih inducibilnih citokromov P450, 1A, 2C8/9 in 3A4. Študije *in vitro* niso pokazale inhibicije nobenega podtipa citokroma P450. Interakcij s snovmi, ki jih presnavljajo ti encimi, npr. s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ciklosporinom, zaviralci kalcijevih kanalčkov in zaviralci reduktaze HMGCoA, ni pričakovati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Predklinični ali klinični podatki o uporabi zdravila Competact med nosečnostjo ali dojenjem niso na voljo.

Ženske v rodni dobi / Kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo Competact ni priporočljivo pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če želi bolnica zanositi, je treba zdravljenje z zdravilom Competact prekiniti.

Nosečnost

Tveganja, ki jih predstavlja pioglitazon

Ni zadostnih podatkov o uporabi pioglitazona pri nosečnicah. Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov, vendar pa so pokazale fetotoksičnost, vezano na farmakološko delovanje (glejte poglavje 5.3).

Tveganja, ki jih predstavlja metformin

Študije na živalih niso pokazale teratogenih učinkov. Neobsežna klinična preskušanja niso pokazala negativnih učinkov metformina.

Zdravila Competact se ne sme dajati ženskam v času nosečnosti. Če pride do nosečnosti, je potrebno zdravljenje z zdravilom Competact prekiniti.

Dojenje

Tako pioglitazon kot metformin so dokazali v mleku doječih podgan. Ni znano, če ima dojenje za posledico izpostavljenost dojenčka zdravilu. Zdravila Competact se torej ne sme uporabljati pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah plodnosti pri živalih s pioglitazonom ni bilo vpliva na parjenje, oploditev ali rodnost. Metformin ni imel vpliva na plodnost samcev ali samic podgan, ko je bil uporabljen v visokih odmerkih 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni največji priporočeni dnevni odmerek za ljudi na podlagi primerjave telesne površine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Competact nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa morajo biti bolniki, ki so imeli motnje vida, previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Izvedli so klinična preskušanja s tabletami zdravila Competact in sočasnim dajanjem pioglitazona in metformina (glejte poglavje 5.1). Na začetku zdravljenja se lahko pojavijo bolečine v trebuhu, driska, izguba teka, slabost in bruhanje. Ti učinki so zelo pogosti, vendar običajno izginejo spontano v večini primerov. Laktacidoza je resen neželeni učinek, ki se lahko pojavi zelo redko ($< 1/10.000$) (glejte poglavje 4.4), drugi neželeni učinki, kot so zlomi kosti, povečanje telesne mase in edem pa se lahko pojavijo pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v dvojno slepih študijah in postmarketinških izkušnjah, so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA. Pogostnosti so določene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužba zgornjih dihal	pogosti		pogosti
sinuzitis	občasni		občasni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
rak sečnega mehurja	občasni		občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija			pogosti
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost in alergijske reakcije ¹	neznana		neznana
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšana absorpcija vitamina B12 ²		zelo redki	zelo redki
laktacidoza		zelo redki	zelo redki
Bolezni živčevja			
hipestezija	pogosti		pogosti
insomnija	občasni		občasni
glavobol			pogosti
motnje okušanja		pogosti	pogosti
Očesne bolezni			
motnje vida ³	pogosti		pogosti
makularni edem	neznana		neznana
Bolezni prebavil⁴			
bolečine v trebuhu		zelo pogosti	zelo pogosti
driska		zelo pogosti	zelo pogosti
flatulenca			občasni
izguba apetita		zelo pogosti	zelo pogosti
slabost		zelo pogosti	zelo pogosti
bruhanje		zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
hepatitis ⁵		neznana	neznana
Bolezni kože in podkožja			
eritem		zelo redki	zelo redki
pruritis		zelo redki	zelo redki

Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
urtikarija		zelo redki	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
zlomi kosti ⁶	pogosti		pogosti
artralgijska			pogosti
Bolezni sečil			
hematurija			pogosti
Motnje reprodukcije in dojk			
erektilna disfunkcija			pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
edem ⁷			pogosti
Preiskave			
povečanje telesne mase ⁸	pogosti		pogosti
povišana vrednost alanin aminotransferaze ⁹	neznana		neznana
nenormalni testi delovanja jeter ⁵		neznana	neznana

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ V poročilih po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih zdravljenih s pioglitazonom. Te reakcije vključujejo anafilakso, angioedem in urtikarijo.

² Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je povezano z zmanjšano absorpcijo vitamina B12 in posledično zmanjšano koncentracijo v serumu. Upoštevanje tega se priporoča pri bolnikih z megaloblastno anemijo.

³ O motnjah vida so poročali predvsem zgodaj v poteku zdravljenja, povezane pa so s spremembami vrednosti glukoze v krvi zaradi začasnih sprememb turgidnosti in refrakcijskega indeksa leče.

⁴ Gastrointestinalne motnje se najpogosteje pojavijo ob začetku zdravljenja in v večini primerov spontano prenehajo.

⁵ Posamezni primeri: nenormalni testi delovanja jeter ali hepatitis, stanje se normalizira po ukinitvi zdravljenja z metforminom.

⁶ Opravljena je bila skupna analiza neželenih učinkov zlomov kosti iz randomiziranih, s primerjalnim zdravilom kontroliranih, dvojno slepih kliničnih preskušanj pri več kot 8.100 bolnikov v skupini, zdravljeni s pioglitazonom in 7.400 v skupini, zdravljeni s primerjalnim zdravilom, ki so trajale do 3,5 let. Opazili so višjo stopnjo zlomov pri ženskah, ki so jemale pioglitazon (2,6%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,7%). Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,3%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (1,5%). V 3,5-letni PROactive študiji je 44/870 (5,1%, 1,0 zloma na 100 bolnik-let) žensk, zdravljenih s pioglitazonom imelo zlome, v primerjavi s 23/905 (2,5%, 0,5 zloma na 100 bolnik-let) žensk, zdravljenih s primerjalnim zdravilom. Povečano tveganje za zlome pri ženskah, zdravljenih s pioglitazonom, opaženo v tej študiji, je torej 0,5 zloma na 100 bolnik-let uporabe. Pri moških, zdravljenih s pioglitazonom, niso opazili povečane stopnje zlomov (1,7%) v primerjavi s primerjalnim zdravilom (2,1%). V obdobju trženja zdravila so poročali o zlomih kosti tako pri bolnikih kot bolnicah (glejte poglavje 4.4).

⁷ Kontrolirana preskušanja z aktivno primerjavo poročajo o edemih pri 6,3% bolnikov, zdravljenih z metforminom in pioglitazonom, medtem ko je dodatek sulfonilsečnine metforminu povzročil edeme pri 2,2% bolnikov. Edemi, o katerih so poročali, so bili v splošnem blagi do zmerni in običajno niso zahtevali prekinitve zdravljenja.

⁸ V kontroliranih preskušanjih z aktivno primerjavo je bilo povprečno povečanje telesne mase pri pioglitazonu, danemu kot monoterapija, 2–3 kg v enem letu. V preskušanjih kombiniranega zdravljenja je pioglitazon, dodan metforminu, povzročil povprečno povečanje telesne mase v enem letu za 1,5 kg.

⁹ V kliničnih preskušanjih pioglitazona je bila incidenca povišanih vrednosti ALT, višjih kot trikratna zgornja meja normalnih vrednosti, enaka kot pri placebo, vendar nižja kot v primerjalnih skupinah metformina ali sulfonilsečnine. Povprečne koncentracije jetrnih encimov so se z zdravljenjem s pioglitazonom nizale.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca poročil o srčnem popuščanju ob zdravljenju s pioglitazonom enaka kot v skupinah zdravljenja s placebo, metforminom in sulfonilsečnino, vendar je bila povečana pri uporabi kombiniranega zdravljenja z insulinom. V študiji izida bolnikov z že obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi, je bila incidenca resnega srčnega popuščanja 1,6% višja s pioglitazonom kot s placebo, dodanim k zdravljenju, ki je vključevalo insulin. Vendar to ni vodilo k povečanju smrtnosti v tej študiji. V tej študiji so pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom in z insulinom, večji odstotek srčnega popuščanja opazili pri bolnikih, starih 65 let in starejših, v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let (9,7% v primerjavi s 4,0%). Pri bolnikih, ki so se zdravili samo z insulinom, brez pioglitazona, je odstotek srčnega popuščanja pri bolnikih, starih 65 let in starejših, znašal 8,2%, pri bolnikih, mlajših od 65 let, pa 4,0%. O srčnem popuščanju so poročali tudi pri tržni uporabi pioglitazona, in sicer pogosteje pri uporabi pioglitazona v kombinaciji z insulinom ali pri bolnikih z anamnezo srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolniki jemali odmerek pioglitazona, ki je višji od najvišjega priporočenega odmerka 45 mg dnevno. Najvišji poročani odmerek 120 mg/dan štiri dni, zatem pa 180 mg/dan sedem dni, ni bil povezan s kakršnimikoli simptomi.

Znatno preveliko odmerjanje metformina (ali sočasno tveganje za laktacidozo) lahko vodi do laktacidoze, ki pa je nujen primer in se mora zdraviti hospitalno.

Najučinkovitejši način za odstranitev laktata in metformina je hemodializa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD05.

Zdravilo Competact je kombinacija dveh antihiperглиkemičnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja, namenjeno pa je izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: pioglitazona iz skupine tiazolidindionov in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov. Tiazolidindioni primarno zmanjšujejo insulinsko rezistenco, bigvanidi pa zmanjšujejo endogeno produkcijo glukoze v jetrih.

Kombinacija pioglitazona in metformina

Fiksni odmerki kombinacije tablet pioglitazona 15 mg/metformina 850 mg dvakrat na dan (N = 201), pioglitazona 15 mg dvakrat na dan (N = 189) in metformina 850 mg dvakrat na dan (N = 210) so bili ocenjeni pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s povprečno izhodiščno HbA_{1c} vrednostjo 9,5% v randomizirani, dvojno slepi študiji s paralelnimi skupinami. Predhodna zdravila proti sladkorni bolezni so bila ukinjena 12 tednov pred opravljenimi izhodišnimi preiskavami. Po 24 tednih zdravljenja je bila primarna končna točka povprečne spremembe od izhodišča za HbA_{1c} -1,83% v skupini s kombinacijo v primerjavi z -0,96% v skupini s pioglitazonom ($p < 0,0001$) in -0,99% v skupini z metforminom ($p < 0,0001$).

Varnostni profil v tej študiji je pokazal že znane neželene učinke na posamična zdravila in ni razkril novih težav z varnostjo.

Pioglitazon

Na učinke pioglitazona lahko vpliva zmanjšanje insulinske rezistence. Videti je, da pioglitazon deluje prek aktivacije specifičnih jedrnih receptorjev (s peroksisomskim proliferatorjem aktiviran receptor gama), kar povzroča povečano občutljivost za insulin v celicah jeter, maščobnem tkivu ter celicah skeletnih mišic živali. Dokazali so, da zdravljenje s pioglitazonom znižuje izločanje glukoze iz jeter ter povišuje periferno porabo glukoze v primeru insulinske rezistence.

Nadzor glikemije med stradanjem in po obrokih se izboljša pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Izboljšani nadzor glikemije je povezan z znižanjem plazemskih koncentracij insulina tako med stradanjem kot po obrokih. Za oceno časa do neuspeha zdravljenja (definirano kot pojav HbA_{1c} $\geq 8,0\%$ po prvih šest mesecih zdravljenja) so klinično preskušanje pioglitazona v primerjavi z gliklazidom kot monoterapiji podaljšali na dve leti. Kaplan-Meier-jeva analiza je pokazala krajši čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z gliklazidom, v primerjavi s pioglitazonom. Po dveh letih je nadzor glikemije (definiran kot HbA_{1c} $< 8,0\%$) vztrajal pri 69% bolnikov, zdravljenih s pioglitazonom, v primerjavi s 50% bolnikov, ki so prejeli gliklazid. V dvoletni študiji kombiniranega zdravljenja, kjer so primerjali pioglitazon z gliklazidom, kadar jih uporabljamo v kombinaciji z metforminom, je bil nadzor glikemije, ki ga merimo kot povprečno spremembo HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti, po enem letu v obeh skupinah podoben. Stopnja slabšanja HbA_{1c} v drugem letu je bila pri pioglitazonu nižja kot pri gliklazidu.

V študiji, kontrolirani s placebom, so bili bolniki z nezadostnim nadzorom glikemije, kljub trimesečnemu obdobju optimizacije insulina, 12 mesecev naključno zdravljeni s pioglitazonom ali placebom. Bolniki, ki so prejeli pioglitazon, so imeli povprečno znižan HbA_{1c} za 0,45%, v primerjavi s tistimi, ki so nadaljevali zdravljenje samo z insulinom, in v skupini, zdravljeni s pioglitazonom, so bolnikom znižali odmerek insulina.

Analiza HOMA kaže, da pioglitazon izboljša delovanje beta celic in tudi povečuje občutljivost za insulin. Dvoletne klinične študije so pokazale vzdrževanje tega učinka.

V enoletnih kliničnih preskušanjih je pioglitazon vedno statistično pomembno znižal razmerje albumin/kreatinin v primerjavi z izhodišnimi vrednostmi.

Učinek pioglitazona (45 mg monoterapija v primerjavi s placebom) so preučevali v majhnem 18-tedenskem preskušanju pri diabetikih tipa 2. Pioglitazon je bil povezan s pomembnim povečanjem telesne mase. Količina visceralnega maščevja se je občutno zmanjšala, medtem ko se je masa ekstraabdominalnega maščevja zvečala. Podobne spremembe porazdelitve telesnega maščevja med jemanjem pioglitazona je spremljalo izboljšanje občutljivosti za insulin. V večini kliničnih preskušanj so opazili znižane skupne plazemske koncentracije trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter povišane ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, z majhnimi, vendar ne klinično pomembnimi povišanji ravni LDL holesterola. V kliničnih preskušanjih, ki so trajala do dve leti, je pioglitazon znižal skupne plazemske trigliceride in proste maščobne kisline ter povišal ravni HDL holesterola v primerjavi s placebom, metforminom ali gliklazidom. Pioglitazon ni povzročil statistično

pomembnih povišanj ravni LDL holesterola v primerjavi s placebom, pri metforminu in gliklazidu pa so opazili znižanja teh vrednosti. V 20-tedenski študiji je pioglitazon znižal raven trigliceridov na tešče, pa tudi hipertrigliceridemijo po obroku prek učinkovanja na absorbirane in v jetrih sintetizirane trigliceride. Ti učinki niso bili odvisni od učinkov pioglitazona na glikemijo in so se statistično pomembno razlikovali od glibenklamida.

V PROaktivni kardiovaskularni študiji izida je bilo 5.238 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in že prej obstoječimi težjimi makrovaskularnimi boleznimi naključno dodatno zdravljenih s pioglitazonom ali placebom k že obstoječemu antidiabetičnemu in kardiovaskularnemu zdravljenju, v trajanju do 3,5 let. Starost študijske populacije je bila v povprečju 62 let; povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 9,5 let. Približno ena tretjina bolnikov je prejemale insulin v kombinaciji z metforminom in/ali sulfonilsečnino. Da bi bolniki ustrezali kriterijem, so morali imeti v anamnezi eno ali več od sledečega: miokardni infarkt, kap, perkutano srčno intervencijo ali premostitveno operacijo koronarnih arterij, akutni koronarni sindrom, koronarno arterijsko bolezen ali periferno arterijsko obstruktivno bolezen. Skoraj polovica bolnikov je predhodno doživela miokardni infarkt in približno 20% je doživelo kap. Približno polovica študijske populacije je ustrezala vsaj dvema vstopnima kriterijema kardiovaskularne anamneze. Skoraj vse osebe (95%) so prejemale kardiovaskularna zdravila (zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, zaviralce ACE, antagonist angiotenzina II, zaviralce kalcijevih kanalčkov, nitrate, diuretike, acetilsalicilno kislino, statine, fibrate).

Čeprav študija ni dosegla svojega prvotnega cilja, ki je bil sestavljen iz umrljivosti iz vseh vzrokov, neusodnih miokardnih infarktov, kapi, akutnih koronarnih sindromov, težjih amputacij nog, koronarnih revaskularizacij in revaskularizacij nog, rezultati kažejo, da ni dolgoročnih kardiovaskularnih skrbi glede uporabe pioglitazona. Vendar je bila povečana incidenca edemov, pridobivanja telesne mase in srčnih odpovedi. Dviga smrtnosti zaradi srčne odpovedi niso opazili.

Metformin

Metformin je bigvanid z antihiperглиkemičnimi učinki in znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Ne stimulira sekrecije insulina in potemtakem ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da inhibira glukoneogenezo in glikogenolizo;
- v mišicah zmerno poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni vnos in izkoriščanje glukoze;
- upočasnjuje absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena tako, da deluje na glikogen sintazo. Metformin povečuje transportno zmožnost specifičnih tipov membranskih transporterjev za glukozo (GLUT-1 in GLUT-4).

Neodvisno od učinkovanja na glikemijo ima metformin pri ljudeh ugoden vpliv na presnovo lipidov. Slednje je bilo dokazano v kontroliranih, srednje dolgih ali dolgotrajnejših kliničnih raziskavah z uporabo terapevtskih odmerkov: metformin znižuje skupni holesterol, LDL-holesterol in raven trigliceridov.

Prospektivne randomizirane raziskave (UKPDS) ugotavljajo dolgoročno korist intenzivne urejenosti glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analize teh rezultatov pri bolnikih s čezmerno telesno maso, ki so bili po neuspešnem zdravljenju samo z dieto zdravljeni z metforminom, kažejo:

- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli s sladkorno boleznijo povezan zaplet v skupini bolnikov, ki so se zdravili z metforminom (29,8 primerov/1.000 bolnikov-let), v primerjavi s skupino bolnikov, ki je imela predpisano zgolj dieto (43,3 primerov/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$ ter v primerjavi s skupino, ki se je kombinirano

- zdravila s sulfonilsečnino, in skupino, ki je imela monoterapijo z insulinom (40,1 primerov/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin – 7,5 primerov/1.000 bolnikov-let, samo dieta – 12,7 primerov/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;
 - značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za skupno umrljivost: metformin – 13,5 primerov/1.000 bolnikov-let, samo dieta – 20,6 primerov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$), v primerjavi s skupinama s kombiniranim zdravljenjem s sulfonilsečnino in monoterapijo z insulinom – 18,9 primerov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
 - značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin-11 primerov/1.000 bolnikov-let, dieta sama – 18 primerov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Competact za vse skupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Competact

Bioekvivalenčne študije pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da je zdravilo Competact bioekvivalentno sočasnemu jemanju pioglitazona in metformina kot dveh posameznih tablet.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobivali zdravilo Competact hrana ni vplivala na AUC in C_{max} pioglitazona. Vendar sta bila po obroku v primeru metformina povprečna AUC in C_{max} nižja (13% in 28% v tem zaporedju). T_{max} je bil zakasnjjen za približno 1,9 ure pri pioglitazonu in za 0,8 ure pri metforminu.

Sledeče ugotovitve odražajo farmakokinetične lastnosti individualnih zdravilnih učinkovin v zdravilu Competact.

Pioglitazon

Absorpcija

Po peroralnem dajanju se pioglitazon hitro absorbira, maksimalne plazemske koncentracije nespremenjenega pioglitazona so običajno dosežene 2 uri po dajanju. Za odmerke od 2 do 60 mg so opažali sorazmerna povišanja plazemskih koncentracij. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4–7 dnevih odmerjanja. Večkratno odmerjanje ne povzroči kopičenja učinkovine ali presnovkov. Vnos hrane ne vpliva na absorpcijo. Absolutna biološka uporabnost je večja od 80%.

Porazdelitev

Ocenjeni volumen porazdelitve pri človeku je 0,25 l/kg.

Pioglitazon in vsi aktivni presnovki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine (> 99%).

Biotransformacija

Pioglitazon je podvržen obsežni jetrni presnovi s hidroksilacijo alifatskih metilenskih skupin. Ta poteka predvsem preko citokromov P450 2C8, v manjši meri pa so lahko vpletene tudi druge izooblike. Trije od šestih znanih presnovkov so aktivni (M-II, M-III in M-IV). Če upoštevamo aktivnost, koncentracije in vezavo na beljakovine, je delež učinkovitosti pioglitazona in presnovka M-III enak. Na tej podlagi je delež učinkovitosti M-IV enak približno trikratniku deleža pioglitazona, medtem ko je relativna učinkovitost M-II minimalna.

Študije *in vitro* niso dale dokazov, da pioglitazon inhibira katerikoli podtip citokroma P450. Indukcije poglavitnih inducibilnih P450 izoencimov 1A, 2C8/9 in 3A4 pri človeku ni.

Študije medsebojnih delovanj so pokazale, da pioglitazon nima pomembnega učinka na farmakokinetiko ali farmakodinamiko digoksina, varfarina, fenprokumona in metoformina. Poročali so, da sočasno dajanje pioglitazona z gemfibrozilom (zaviralcem citokroma P450 2C8) ali z rifampicinom (induktorjem citokroma P450 2C8) povpiša oziroma zniža plazemsko koncentracijo pioglitazona (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega pioglitazona človeku so označevalec zaznali predvsem v blatu (55%) in manjšo količino v urinu (45%). Pri živalih se lahko zazna samo majhno količino nespremenjenega pioglitazona v urinu ali blatu. Povprečni razpolovni čas plazemskega izločanja nespremenjenega pioglitazona pri človeku je 5 do 6 ur in za njegove skupne aktivne presnovke 16 do 23 ur.

Starejši

Farmakokinetiki stanja dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih, starih 65 let in več, ter mladih osebah podobni.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro so plazemske koncentracije pioglitazona in njegovih presnovkov nižje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic, vendar je peroralni očistek izvorne učinkovine podoben. Torej je koncentracija prostega (nevezanega) pioglitazona nespremenjena.

Bolniki z jetrno okvaro

Celotna plazemska koncentracija pioglitazona ni spremenjena, povečan pa je volumen porazdelitve. Intrinzični očistek je tako znižan, skupaj z večjim deležem nevezanega pioglitazona.

Metformin

Absorpcija

Po peroralnem odmerku metformina je t_{max} dosežen v 2,5 urah. Pri zdravih posameznikih je absolutna biološka uporabnost 500 mg tablete metformina približno 50 do 60%. Po peroralno vzetem odmerku je v fecesu odkrit neabsorbiran delež znašal 20 do 30%.

Po peroralnem odmerku je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Predvideva se, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna. Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja metformina je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 24 do 48 urah, na splošno pa je manjša od 1 $\mu\text{g/ml}$. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, celo pri največjih dovoljenih odmerkih, maksimalna koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) ni presegla 4 $\mu\text{g/ml}$.

Hrana zmanjša obseg in rahlo zakasni absorpcijo metformina. Po dajanju odmerka 850 mg je bila opažena za 40% manjša največja plazemska koncentracija, za 25% zmanjšana AUC in 35-minutno podaljšanje pri doseganju največje plazemske koncentracije. Klinični pomen teh ugotovitev ni poznan.

Porazdelitev

Vezava na plazemske proteine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša kot največja koncentracija v plazmi, pojavita pa se približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) se giblje med 63 in 276 litri.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Metabolitov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže na izločanje metformina z glomerularno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je bila končna razpolovna doba izločanja približno 6,5 ur. V primeru oslabiljene funkcijske sposobnosti ledvic se ledvični očistek zmanjša v sorazmerju s kreatininskim in tako se razpolovna doba izločanja podaljša, kar vodi v zvečanje vrednosti metformina v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave s kombinacijo učinkovin v zdravilu Competact na živalih niso bile narejene. Sledeči podatki so bili ugotovljeni pri posamičnih raziskavah pioglitazona ali metformina.

Pioglitazon

V študijah toksičnosti so se po večkratnem odmerjanju mišim, podganam, psom in opicam stalno pojavljali povečanje volumna plazme s hemodilucijo, anemija in reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Poleg tega so opazili povečano odlaganje in infiltracijo maščob. Te ugotovitve so potrdila opažanja pri vseh vrstah pri plazemskih koncentracijah ≤ 4-kratne plazemske koncentracije pri klinični izpostavitvi. Pri študijah pioglitazona na živalih so opazili zastoj rasti plodu. To so pripisovali delovanju pioglitazona pri zniževanju materine hiperinsulinemije in povečani rezistenci na insulin, ki se pojavi v nosečnosti, in posledičnemu zmanjšanju razpoložljivosti presnovnih substratov za rast plodu.

V obsežnem naboru genotoksičnih raziskav *in vivo* ter *in vitro* pioglitazon ni imel genotoksičnega potenciala. Pri podganah, ki so prejemale pioglitazon do 2 leti, so opazili povišano incidenco hiperplazije (samci in samice) ter tumorjev (samci) povrhnjice sečnega mehurja.

Domnevali so, da je nastajanje in prisotnost kamnov v sečilih s poznejšim draženjem in hiperplazijo predstavljalo mehansko osnovo opaženega tumorogenega odgovora pri samcih podgan. 24 mesecev trajajoča mehanska raziskava na samcih podgan je pokazala, da je dajanje pioglitazona povzročilo povečano incidenco hiperplastičnih sprememb v mehurju. Hrana, ki povzroča zakisanje je signifikantno zmanjšala, vendar ni odpravila incidence tumorjev. Prisotnost mikrokristalov je poslabšala hiperplastični odgovor, vendar se ne šteje za glavni vzrok nastalih hiperplastičnih sprememb. Pomena za ljudi glede tumorogenih ugotovitev pri samcih podgan ni mogoče izključiti.

Pri miših obeh spolov ni bilo tumorogenega odziva. Hiperplazije sečnega mehurja pri psih ali opicah, ki so prejemali pioglitazon do 12 mesecev, niso opazili.

Pri živalskem modelu familiarne adenomatozne polipoze (FAP) je zdravljenje z dvema drugima tiazolidindionoma povečalo število tumorjev v kolonu. Pomen te ugotovitve ni znan.

Metformin

Predklinični podatki o metforminu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza

povidon (K30)

natrijev karmelozat, premrežen

magnezijev stearat

Filmska obloga
hipromeloza
makrogol 8000
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omoti.
Pakiranja po 56, 112.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28/07/2006
Datum zadnjega podaljšanja: 25/04/2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08/2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irska

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA (Z "BLUE BOX")

1. IME ZDRAVILA

Competact 15 mg/850 mg filmsko obložene tablete

pioglitazon/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

56 tablet

112 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Competact 15 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Competact 15 mg/850 mg tablete

pioglitazon/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ZA KOLEDARSKA PAKIRANJA:

Pretisni omot s 7 tabletami Pretisni omot s 14 tabletami

Pon	Pon 1	Pon 2
Tor	Tor 1	Tor 2
Sre	Sre 1	Sre 2
Čet	Čet 1	Čet 2
Pet	Pet 1	Pet 2
Sob	Sob 1	Sob 2
Ned	Ned 1	Ned 2

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Competact 15 mg/850 mg filmsko obložene tablete pioglitazon/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Competact in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Competact
3. Kako jemati zdravilo Competact
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Competact
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Competact in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Competact vsebuje pioglitazon in metformin. Je antidiabetično zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (od insulina neodvisne sladkorne bolezni) pri odraslih, ko zdravljenje samo z metforminom ni zadostno. Ta sladkorna bolezen tipa 2 se običajno razvije v odrasli dobi zlasti kot rezultat prekomerne telesne mase in če telo bodisi ne proizvaja dovolj insulina (hormon, ki nadzira raven sladkorja v krvi), ali ni zmožno učinkovito uporabljati insulina, ki ga proizvaja. Zdravnik bo preveril, če zdravilo Competact deluje, 3 do 6 mesecev po tem, ko začnete jemati zdravilo.

Zdravilo Competact pomaga nadzorovati raven sladkorja v krvi, če imate sladkorno bolezen tipa 2, in sicer tako, da telesu pomaga boljše izkoristiti insulin, ki ga izdelava.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Competact

Ne jemljite zdravila Competact

- če ste alergični na pioglitazon, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate srčno popuščanje ali ste imeli srčno popuščanje v preteklosti.
- če ste pred kratkim doživeli srčni infarkt, imate hujše težave s krvnim obtokom, če ste doživeli šok ali imate težave z dihanjem.
- če imate bolezen jeter.
- če prekomerno uživate alkohol (bodisi dnevno ali občasno).
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravno sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte poglavje "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem.
- če imate ali ste kdaj imeli raka sečnega mehurja.
- če imate kri v urinu, ki ga zdravnik ni preiskal.
- če imate hudo oslABLJENO delovanje ledvic.

- če imate hujšo okužbo ali ste dehidrirani.
- če imate predvideno rentgensko preiskavo, pri kateri vam bodo vbrizgali barvilo, se pogovorite z zdravnikom, saj boste morali za določeno obdobje pred pregledom in po njem prenehati z jemanjem zdravila Competact.
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Competact se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom (glejte tudi poglavje 4).

- če imate težave s srcem. Nekateri bolniki z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in srčno boleznijo ali predhodno kapjo, ki so bili zdravljeni s pioglitazonom in insulinom so doživeli razvoj srčnega popuščanja. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če imate znake srčnega popuščanja, kot so nenavadno težko dihanje ali hitro povečanje telesne mase ali lokalizirana otekline (edem).
- če zadržujete vodo (zastajanje tekočine v telesu) ali imate težave s srčnim popuščanjem, zlasti če ste starejši od 75 let. Če jemljete protivnetna zdravila, ki tudi lahko povzročijo zastajanje tekočine v telesu in otekanje, morate o tem prav tako obvestiti svojega zdravnika.
- če imate posebno obliko diabetične očesne bolezni, imenovano makularni edem (otekanje zadnjega dela očesa); pogovorite se z zdravnikom, če opazite kakršno koli spremembo vida.
- če imate ciste na jajčnikih (sindrom policističnih jajčnikov). Obstaja povečana možnost zanositve, saj se pri jemanju zdravila Competact ovulacija lahko povrne. Če se to nanaša na vas, vzemite primerno kontracepcijo, da preprečite možnost nenačrtovane nosečnosti.
- če imate težave z jetri. Pred začetkom jemanja zdravila Competact vam bodo odvzeli vzorec krvi, da se preveri delovanje jeter. To preverjanje je treba ponavljati v presledkih. Obvestite svojega zdravnika kakor hitro je mogoče, če se pojavijo simptomi, ki kažejo na težave z jetri (kot je občutek slabosti brez razloga, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, izguba apetita in/ali temen urin), ker je potrebno preveriti delovanje jeter.

Zmanjša se lahko tudi število krvnih celic (anemija).

Tveganje za laktacidozo

Zdravilo Competact lahko povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno. Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca). Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Competact, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Competact in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina)
- mišične krče
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo
- težave z dihanjem
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Med zdravljenjem z zdravilom Competact bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic, če pa ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Competact. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Competact prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Hipoglikemija

Če ste vzeli zdravilo Competact z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, je bolj verjetno, da vam vrednost krvnega sladkorja pade pod normalno raven (hipoglikemija). Če se pri vas pojavijo simptomi hipoglikemije, kot so oslabelost, omotica, povečano znojenje, hiter srčni utrip, težave z vidom ali težave s koncentracijo, pojejte nekaj sladkega, da znova dvignete raven sladkorja v krvi. Vprašajte zdravnika ali farmacevta za več informacij, če ne prepoznate teh simptomov. Priporočeno je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, sladkarije, piškote ali sladki sadni sok.

Zlomi kosti

Pri bolnikih, ki so se zdravili s pioglitazonom, še posebej ženskah, so poročali o večjem številu zlomov kosti. Zdravnik bo to upošteval pri zdravljenju vaše sladkorne bolezni.

Otroci in mladostniki

Uporaba tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Competact

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Competact. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Competact prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Competact. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- gemfibrozil (uporablja se za zniževanje holesterola)
- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in drugih okužb)
- cimetidin (uporablja se za zmanjševanje želodčne kisline)
- glukokortikoidi (uporabljajo se za zdravljenje vnetja)
- beta-2-agonisti (uporabljajo se za zdravljenje astme)
- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki)
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in ali zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib)
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) in antagonisti receptorjev angiotenzina II)

Zdravilo Competact skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Competact ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Tveganje za laktacidozo").

Nosečnost in dojenje

- Svojemu zdravniku morate povedati, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Med nosečnostjo zdravila Competact ni priporočljivo jemati. Če želite zanositi, vam bo zdravnik svetoval, da prenehate z jemanjem tega zdravila.
- Zdravila Competact ne smete jemati, če dojite ali nameravate dojiti (glejte poglavje "Ne jemljite zdravila Competact").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev, vendar pa bodite pozorni v primeru pojava težav z vidom.

Competact vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez-natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Competact

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan. Po potrebi lahko zdravnik odmerek spremeni. Če imate zmanjšano delovanje ledvic, vam bo morda zdravnik predpisal manjši odmerek, ki ga bo morda treba vzeti kot ločeni tableti pioglitazona in metformina.

Tablete pogoltnite s kozarcem vode. Tablete lahko jemljete med obrokom ali tik po njem, da se zmanjša možnost želodčnih težav.

Če ste na posebni dieti za sladkorno bolezen, morate z dieto med jemanjem zdravila Competact nadaljevati.

Telesno maso morate preverjati v rednih intervalih. Če se telesna masa poveča, o tem obvestite svojega zdravnika.

Zdravnik vas bo v času zdravljenja z zdravilom Competact naročil na redne preiskave krvi. To je potrebno zaradi nadzora normalnega delovanja jeter. Vsaj enkrat letno (pogosteje, če ste starejši ali imate težave z ledvicami) bo zdravnik preveril, če ledvice pravilno delujejo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Competact, kot bi smeli

Če po nesreči zaužijete preveč tablet ali če kdo drug ali otrok zaužije vašo zdravila, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Krvni sladkor lahko pade pod normalno raven in se lahko poveča z zaužitjem sladkorja. Priporočljivo je, da imate pri sebi nekaj kock sladkorja, bonbone, piškote ali sladek sadni sok.

Če ste vzeli več zdravila Competact, kot bi smeli, se lahko pojavi laktacidoza (glejte poglavje "Tveganje za laktacidozo").

Če ste pozabili vzeti zdravilo Competact

Zdravilo Competact jemljite vsak dan, kakor vam je predpisano. Če ste pozabili vzeti odmerek, izpustite pozabljeni odmerek in nadaljujte z naslednjim odmerkom kot sicer. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, da bi nadomestili izpuščeno tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Competact

Za pravilno delovanje morate zdravilo Competact jemati vsak dan. Če zdravilo Competact prenehate jemati, se lahko raven krvnega sladkorja zviša, zato se pred prekinitvijo zdravljenja najprej posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Competact lahko povzroči zelo redek (pojavi se lahko pri do 1 od 10.000 bolnikov), a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Tveganje za laktacidozo"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Competact in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Competact, so občasno (pri največ 1 od 100 bolnikov) poročali o pojavu raka sečnega mehurja. Znaki in simptomi vključujejo kri v urinu, bolečine med uriniranjem ali nenadno potrebo po uriniranju. Če opazite kar koli od naštetega, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Pri bolnicah, ki so jemale zdravilo Competact, so pogosto (pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o zlomih kosti. O zlomih so poročali tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Competact (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Če opazite ta neželeni učinek, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom.

Poročali so tudi o motnjah vida zaradi otekanja (ali tekočine) v zadnjem delu očesa (makularni edem) (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). Če imate ta simptom prvič, se čim prej posvetujte s svojim zdravnikom. Tudi, če že imate zamegljen vid in se simptomi poslabšajo, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Competact, so poročali o alergijskih reakcijah z neznano pogostnostjo (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti). Če imate resno alergijsko reakcijo, ki vključuje koprivnico in otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju, takoj prenehajte z jemanjem tega zdravila in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Competact, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- bolečine v trebuhu
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- driska
- izguba apetita

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- lokalizirana oteklina (edem)
- povečanje telesne mase
- glavobol
- okužba dihal
- motnje vida
- bolečine v sklepih
- impotenca
- kri v urinu
- zmanjšanje števila krvnih celic (anemija)
- odrevenelost
- motnje čuta za okušanje

Občasni pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje sinusov (sinuzitis)
- vetrovi
- težave s spanjem (nespečnost)

Zelo redki (pojavi se lahko pri do 1 od 10.000 bolnikov)

- znižanje vrednosti vitamina B₁₂ v krvi
- rdečina kože
- srbeča koža
- otekel in srbeč izpuščaj (koprivnica)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- vnetje jeter (hepatitis)
- motnje v delovanju jeter (sprememba vrednosti jetrnih encimov)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Competact

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Competact

- Zdravilni učinkovini sta pioglitazon in metforminijev klorid. Ena tableta vsebuje 15 mg pioglitazona (v obliki pioglitazonijevega klorida) in 850 mg metforminijevega klorida.
- Pomožne snovi so: mikrokristalna celuloza, povidon (K 30), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 8000, smukec in titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Competact in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete (tablete) so bele ali skoraj bele barve, podolgovate, z oznako '15 / 850' na eni in '4833M' na drugi strani. Na voljo so v aluminij/aluminij pretisnih omotih in pakiranjih po 56 ali 112 tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano avgust 2023.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.