

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Competact 15 mg/850 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku) i 850 mg chlorowodorku metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Tabletki barwy białej lub kremowej, podłużne, powlekane, z oznaczeniem „15 / 850” na jednej stronie i „4833M” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Competact wskazany jest jako lek drugiego rzutu leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2., szczególnie u pacjentów z nadwagą, nie uzyskujących właściwej kontroli glikemii podczas stosowania maksymalnych tolerowanych doustnych dawek samej metforminy.

Po wdrożeniu leczenia pioglitazonem należy kontrolować pacjentów po 3 do 6 miesięcy w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. zmniejszenie stężenia HbA_{1c}). U pacjentów, u których nie stwierdza się wystarczającej odpowiedzi, leczenie pioglitazonem należy przerwać. Ze względu na potencjalne ryzyko związane z przedłużonym leczeniem w trakcie kolejnych rutynowych wizyt, lekarze przepisujący lek powinni oceniać, czy leczenie pioglitazonem nadal jest korzystne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Competact to 30 mg/dobę pioglitazonu plus 1700 mg/dobę chlorowodorku metforminy (jedna tabletka Competact 15 mg/850 mg, podawana dwa razy na dobę).

Należy rozważyć możliwość ustalenia dawki pioglitazonu (dodanego do optymalnej dawki metforminy) przed zmianą leczenia na stosowanie preparatu Competact.

Kiedy jest to klinicznie uzasadnione można rozważyć zamianę monoterapii metforminą na leczenie preparatem Competact.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, a pacjenci w podeszłym wieku mają tendencję do osłabienia czynności nerek, należy regularnie monitorować czynność nerek u pacjentów w podeszłym wieku stosujących Competact (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Lekarz powinien rozpocząć stosowanie leku od najmniejszej dostępnej dawki i stopniowo ją zwiększać, szczególnie w sytuacji gdy pioglitazon jest stosowany w skojarzeniu z insuliną (patrz punkt 4.4 Retencja płynów i niewydolność serca).

Zaburzenia czynności nerek

Nie należy stosować preparatu Competact u pacjentów z niewydolnością nerek lub z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min.) (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować preparatu Competact u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Competact u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Przyjmowanie produktu Competact z jedzeniem lub tuż po jedzeniu może zmniejszyć objawy żołądkowo-jelitowe związane z metforminą.

4.3 Przeciwwskazania

Competact jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- niewydolnością krążenia lub niewydolnością krążenia w wywiadzie (stopień I do IV wg NYHA)
- z rakiem pęcherza moczowego występującym aktualnie lub rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie
- z niezbadanym krwimoczem
- ostrą lub przewlekłą chorobą, która może prowadzić do hipoksji tkankowej, taką jak niewydolność krążenia lub niewydolność oddechowa, świeży zawał mięśnia sercowego, wstrząs
- zaburzeniami czynności wątroby
- ostrym zatruciem alkoholem, alkoholizmem
- cukrzycową kwasicą ketonową lub cukrzycowym stanem przedśpiączkowym
- niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min) (patrz punkt 4.4).
- ostrymi stanami, które mogą wpłynąć na czynność nerek, takimi jak:
 - odwodnienie
 - ostre zakażenie
 - wstrząs
- donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych (patrz punkt 4.4).
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania pioglitazonu jednocześnie z innymi doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa to bardzo rzadkie, ale poważne metaboliczne powikłanie, które może wystąpić na skutek kumulacji metforminy. Zgłaszane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów stosujących metforminę wystąpiły głównie u pacjentów z cukrzycą ze znaczną niewydolnością nerek. Częstość występowania kwasicy mleczanowej może i powinna być zmniejszana przez ocenę innych

związanych z nią czynników ryzyka, takich jak słabo kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby i stany związane z hipoksją. Kwasica mleczanowa charakteryzuje się kwasicyą dusznością, bólem brzucha i hipotermią z następczą śpiączką. Laboratoryjnymi cechami diagnostycznymi są: obniżone pH krwi, poziomy mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l i zwiększona luka anionowa oraz stosunek mleczan/pirogronian. Jeśli podejrzewa się kwasicę metaboliczną, należy zaprzestać leczenia tym produktem leczniczym i poddać pacjenta natychmiastowej hospitalizacji (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek

Ze względu na to, że metformina jest wydalana przez nerki, należy regularnie określać stężenie kreatyniny w surowicy:

- co najmniej jeden raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów z poziomami kreatyniny w górnych granicach normy i u pacjentów w podeszłym wieku.

Oslabienie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku jest częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dochodzić do upośledzenia czynności nerek, na przykład podczas rozpoczynania leczenia przeciwnadciśnieniowego lub moczopędnego, albo podczas rozpoczynania leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.

Retencja płynów i niewydolność serca

Pioglitazon może powodować retencję płynów, co może zaostrzyć lub przyspieszyć wystąpienie niewydolności serca. Podczas leczenia pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca (np. przebytym zawałem mięśnia sercowego lub z objawową chorobą niedokrwienną serca lub pacjenci w podeszłym wieku) lekarze powinni rozpocząć leczenie od najmniejszej dostępnej dawki pioglitazonu i stopniowo ją zwiększać. Należy obserwować czy u pacjentów, zwłaszcza tych z ograniczoną rezerwą sercową nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała lub obrzęki. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca u pacjentów leczonych jednocześnie pioglitazonem i insuliną lub u których w wywiadzie występowała niewydolność serca. Ponieważ insulina i pioglitazon powodują retencję płynów w organizmie, jednoczesne stosowanie insuliny z preparatem Competact może zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęków. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono przypadki wystąpienia obrzęków obwodowych i niewydolności serca u pacjentów stosujących jednocześnie pioglitazon i niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym selektywne inhibitory COX-2. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia stanu kardiologicznego, należy przerwać leczenie preparatem Competact.

Przeprowadzono badanie wyników wpływu leczenia pioglitazonem na układ sercowo-naczyniowy, u pacjentów poniżej 75 lat z cukrzycą typu 2 i wcześniej występującą poważną chorobą dużych naczyń. Pioglitazon lub placebo dołączono do dotychczas stosowanych leków przeciwcukrzycowych i leków działających na układ sercowo-naczyniowy na okres do 3,5 roku. Badanie to wykazało zwiększenie liczby zgłaszanych przypadków niewydolności serca, która jednak nie prowadziła do zwiększenia śmiertelności w tym badaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważać z ostrożnością leczenie skojarzone z insuliną ze względu na podwyższone ryzyko ciężkiej niewydolności serca.

Ze względu na ryzyko związane z wiekiem (szczególnie raka pęcherza moczowego, złamań i niewydolności serca) u pacjentów w podeszłym wieku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Rak pęcherza moczowego

W metaanalizie kontrolowanych badań klinicznych stwierdzano przypadki raka pęcherza znacznie częściej w grupach otrzymujących pioglitazon (19 przypadków u 12 506 pacjentów, 0,15%) niż w grupach kontrolnych (7 przypadków u 10 212 pacjentów, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, p=0,029). Po wyłączeniu z badania pacjentów, którzy przyjmowali badany lek krócej niż przez rok, gdy rozpoznano u nich raka pęcherza moczowego, odnotowano 7 przypadków (0,06%) raka pęcherza moczowego w grupach przyjmujących pioglitazon i 2 przypadki (0,02%) w grupach kontrolnych. Dostępne dane epidemiologiczne także sugerują niewielki wzrost ryzyka raka pęcherza moczowego u pacjentów z cukrzycą leczonych pioglitazonem, w szczególności u pacjentów leczonych przez dłuższy czas i otrzymujących największe dawki całkowite. Nie można wykluczyć ewentualnego ryzyka w przypadku terapii krótkotrwałej.

Czynniki ryzyka wystąpienia raka pęcherza moczowego należy ocenić przed wdrożeniem leczenia pioglitazonem (do czynników ryzyka należy wiek, palenie w przeszłości, narażenie na niektóre czynniki zawodowe lub chemioterapeutyki np. cyklofosfamid lub wcześniejsza radioterapia na obszar miednicy). Przed rozpoczęciem leczenia pioglitazonem należy zbadać każdy przypadek krwiomoczu.

Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem, jeżeli w trakcie leczenia wystąpi krwiomocz lub inne objawy, jak np. dysuria lub nietrzymanie moczu.

Monitorowanie czynności wątroby

Po wprowadzeniu pioglitazonu do sprzedaży rzadko zgłaszano przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i zaburzeń czynności hepatocytów (patrz punkt 4.8). Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śmiertelne, jednak związek przyczynowy ze stosowaniem leku nie został ustalony. Dlatego, zaleca się okresowe monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów leczonych Competactem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia Competactem należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Nie należy rozpoczynać leczenia Competactem u pacjentów, u których aktywność enzymów wątrobowych jest zwiększona (aktywność AlAT > 2,5 raza większa od górnej granicy wartości prawidłowych) lub jeżeli występują jakiegokolwiek inne objawy choroby wątroby.

Po rozpoczęciu stosowania preparatu Competact zaleca się okresowe przeprowadzanie badań aktywności enzymów wątrobowych zgodnie z oceną kliniczną. Jeżeli podczas leczenia Competactem aktywność AlAT będzie trzykrotnie większa niż górna granica wartości prawidłowych, należy jak najszybciej powtórzyć oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy przerwać stosowanie leku, jeżeli aktywność AlAT nadal utrzymuje się na poziomie trzykrotnie większym niż górna granica wartości prawidłowych. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na zaburzenia czynności wątroby, w tym nudności o niewyjaśnionej przyczynie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, brak apetytu i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Decyzję o kontynuacji leczenia Competactem, przed uzyskaniem wyników badań laboratoryjnych, należy podjąć na podstawie oceny klinicznej. W przypadku wystąpienia żółtaczki, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Zwiększenie masy ciała

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pioglitazonu stwierdzono zwiększenie masy ciała pacjentów zależne od dawki, które może być spowodowane odkładaniem się tłuszczu i w niektórych przypadkach związane z retencją płynów. W pewnych przypadkach zwiększenie masy ciała może być objawem niewydolności serca, dlatego podczas leczenia należy kontrolować masę ciała.

Parametry hematologiczne

Podczas leczenia pioglitazonem obserwowano niewielkie zmniejszenie średniego stężenia hemoglobiny (względny spadek o 4 %) i hematokrytu (względny spadek o 4,1 %), odpowiadające hemodylucji. W klinicznych badaniach porównawczych pioglitazonu podobne zmiany w obrazie krwi

obserwowano u pacjentów przyjmujących metforminę (hemoglobina – spadek względny o 3-4 %, hematokryt – względny spadek o 3,6-4,1 %).

Hipoglikemia

U pacjentów otrzymujących pioglitazon w dwulekowym leczeniu doustnym z pochodną sulfonylomocznika, może wystąpić ryzyko zależnej od dawki hipoglikemii. Konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.

Zaburzenia oka

Po wprowadzeniu na rynek leków z tiazolidynodionami, w tym z pioglitazonem, zgłaszano przypadki rozpoczęcia lub pogorszenia się cukrzycowego obrzęku płamki, któremu towarzyszy zmniejszenie ostrości widzenia. Wielu z tych pacjentów zgłosiło jednoczesny obrzęk obwodowy. Nie jest jasne, czy pioglitazon jest bezpośrednio związany z obrzękiem płamki, ale lekarze przepisujący ten lek powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia obrzęku płamki. Jeśli pacjenci zgłoszą zaburzenia ostrości widzenia należy rozważyć skierowanie na konsultację do okulisty.

Chirurgia

Ze względu na to, że Competact zawiera chlorowodorek metforminy, lek należy odstawić na 48 godzin przed planowaną operacją ze znieczuleniem ogólnym i nie należy zazwyczaj stosować go ponownie wcześniej niż 48 godzin po jej zakończeniu.

Stosowanie jodowych środków kontrastowych

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych w badaniach radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek. Dlatego, ze względu na zawartość substancji czynnej metforminy, należy zaprzestać leczenia preparatem Competact przed lub w czasie badania i nie stosować go ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku (patrz punkt 4.5).

Zespół policystycznych jajników

W wyniku poprawy wrażliwości na insulinę może dochodzić do wznowienia owulacji u pacjentek z zespołem policystycznych jajników i leczonych pioglitazonem. Pacjentki należy poinformować o ryzyku zajścia w ciążę. W razie wystąpienia ciąży należy przerwać terapię (patrz punkt 4.6).

Inne

W zbiorczej analizie zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby obserwowano zwiększoną częstość występowania złamań kości u kobiet (patrz punkt 4.8).

Obliczona częstość złamań wynosiła 1,9 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych pioglitazonem i 1,1 złamań na 100 pacjentolat u pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowane u pacjentek w tym zbiorze danych dotyczących pioglitazonu, wynosi zatem 0,8 złamania na 100 pacjentolat stosowania.

Niektóre badania epidemiologiczne sugerują podobne ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn i u kobiet. W długotrwałym leczeniu pioglitazonem należy brać pod uwagę ryzyko złamań (patrz punkt 4.8).

Pioglitazon należy stosować ostrożnie, jeżeli jednocześnie przyjmowane są leki hamujące (np. gemfibrozyl) lub indukujące (np. ryfampicyna) cytochrom P450 2C8. Należy ściśle kontrolować glikemię oraz rozważyć modyfikację dawki pioglitazonu (w zakresie zalecanego dawkowania) lub zmianę leczenia przeciwcukrzycowego (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono formalnych badań interakcji dla preparatu Competact. Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje na temat substancji czynnych (pioglitazon i metformina).

Metformina

Donaczyniowe stosowanie jodowych środków kontrastowych do badań radiologicznych może prowadzić do niewydolności nerek, co powoduje kumulację metforminy i ryzyko kwasicy mleczanowej. Należy zaprzestać stosowania metforminy przed lub w czasie badania i nie stosować jej ponownie przed upływem 48 godzin po zakończeniu badania i tylko po ponownej ocenie czynności nerek z uzyskaniem prawidłowego wyniku.

Istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej w ostrym zatruciu alkoholem (szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub niewydolności wątroby) ze względu na zawartość metforminy jako substancji czynnej preparatu Competact (patrz punkt 4.4). Należy unikać spożycia alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Kationowe produkty lecznicze usuwane przez wydzielinę cewek nerkowych (np. cymetydyna) mogą wchodzić w reakcje z metforminą rywalizując o zwykłe systemy transportowe cewek nerkowych. W badaniu przeprowadzonym na siedmiu normalnie zdrowych ochotnikach wykazano, że cymetydyna podawana dwa razy na dobę w dawce 400 mg, zwiększyła ekspozycję ogólnoustrojową na metforminę (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Dlatego jeśli podaje się również kationowe produkty lecznicze, usuwane przez wydzielinę cewek nerkowych, należy rozważyć ściśle monitorowanie kontroli glikemii, dostosowanie dawki w ramach zalecanego dawkowania oraz zmian w leczeniu cukrzycy.

Pioglitazon

Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) obserwowano trzykrotne zwiększenie AUC (pola powierzchni pod krzywą) pioglitazonu. Oznacza to, że w takim przypadku istnieje możliwość nasilenia się objawów niepożądanych pioglitazonu, w zależności od zastosowanej dawki. Z tego względu, podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu konieczne może być zmniejszenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny (lek indukujący cytochrom P450 2C8) obserwowano zmniejszenie AUC pioglitazonu o 54 %. Podczas jednoczesnego stosowania pioglitazonu i ryfampicyny, konieczne może być zwiększenie dawki pioglitazonu. Należy rozważyć ściśle monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Glukokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo), beta-2 agoniści i diuretyki mają własną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować o tym pacjentów i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

Inhibitory ACE mogą obniżać poziom glukozy we krwi. Jeśli jest to konieczne, należy dostosować dawkowanie leku przeciwhiperglikemicznego podczas leczenia innym produktem leczniczym i podczas jego odstawiania.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę i farmakodynamikę digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Badania u ludzi, nie wykazały indukcji głównych, najczęściej indukowanych izoenzymów cytochromu P450: 1A, 2C8/9 i 3A4. W badaniach *in vitro* nie stwierdzono hamującego wpływu na którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie należy spodziewać się interakcji z substancjami metabolizowanymi przez te enzymy, np. z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, cyklosporyną, lekami blokującymi kanał wapniowy i inhibitorami reduktazy HMGCoA.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących stosowania preparatu Competact w czasie ciąży i karmienia piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lek Competact nie jest polecany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę, leczenie preparatem Competact należy przerwać.

Ciąża

Ryzyko związane z pioglitazonem

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pioglitazonu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie wykazano teratogenicznego działania, ale wykazano działanie toksyczne dla płodu związane z działaniem farmakologicznym (patrz punkt 5.3).

Ryzyko związane z metforminą

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania teratogenicznego. Małe badania kliniczne nie wykazały, żeby metformina wywoływała wady rozwojowe.

Preparatu Competact nie należy stosować podczas ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży należy zaprzestać leczenia preparatem Competact.

Karmienie piersią

Zarówno pioglitazon jak i metformina została wykryta w mleku samic szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy karmienie piersią spowoduje narażenie niemowlęcia na działanie produktu leczniczego. Z tego powodu preparatu Competact nie wolno stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach płodności zwierząt leczonych pioglitazonem nie stwierdzono wpływu na wskaźnik kopulacji, zapłodnienia czy płodności.

Płodność samców i samic szczurów była niezmienna, kiedy podawano metforminę w dawkach tak dużych jak 600 mg/kg na dobę, co stanowi prawie trzykrotność maksymalnej rekomendowanej dobowej dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na powierzchnię ciała.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Competact nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci, którzy doświadczyli zaburzeń wzroku powinni być ostrożni kiedy prowadzą pojazdy lub obsługują maszyny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzono badania kliniczne preparatu Competact w tabletkach oraz pioglitazonu skojarzonego z metforminą (patrz punkt 5.1). Na początku leczenia może się pojawić ból brzucha, biegunka, utrata apetytu, nudności i wymioty, są to bardzo częste reakcje, ale zwykle mijają samorzutnie w większości przypadków. Kwasica mleczanowa jest poważną reakcją która może się pojawić bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) (patrz punkt 4.4) a inne reakcje takie jak złamania kości, zwiększenie masy ciała oraz obrzęk mogą występować często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) (patrz punkt 4.4).

Lista działań niepożądanych w tabeli

Poniżej podano działania niepożądane podczas badań z podwójnie ślepą próbą i po wprowadzeniu leku na rynek zgodnie z terminologią przyjętą przez MedDRA, klasyfikując je według układów narządowych i częstości występowania. Częstość występowania definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością, a następnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych		
	Pioglitazon	Metformina	Competact
Zakażenia i infestacja			
zakażenia górnych dróg oddechowych	często		często
zapalenie zatok	niezbyt często		niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
rak pęcherza moczowego	niezbyt często		niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
niedokrwistość			często
Zaburzenia układu immunologicznego			
nadwrażliwość i reakcje uczuleniowe ¹	nieznana		nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
zmniejszone wchłanianie witaminy B12 ²		bardzo rzadko	bardzo rzadko
kwasica mleczanowa		bardzo rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego			
hipoestezja	często		często
bezsenna	niezbyt często		niezbyt często
bóle głowy			często
zaburzenia smaku		często	często
Zaburzenia oka			
zaburzenia wzroku ³	często		często
obrzęk płamki	nieznana		nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit⁴			
ból brzucha		bardzo często	bardzo często
biegunka		bardzo często	bardzo często
wzdęcia			niezbyt często
utrata apetytu		bardzo często	bardzo często
nudności		bardzo często	bardzo często
wymioty		bardzo często	bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
zapalenie wątroby ⁵		nieznana	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			

Działania niepożądane	Częstotliwość występowania działań niepożądanych		
	Pioglitazon	Metformina	Competact
rumień		bardzo rzadko	bardzo rzadko
świąd		bardzo rzadko	bardzo rzadko
pokrzywka		bardzo rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
złamania kości ⁶	często		często
ból stawów			często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
krwimocz			często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			
zaburzenia erekcji			często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
obrzęk ⁷			często
Badania diagnostyczne			
zwiększenie masy ciała ⁸	często		często
zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ⁹	nieznana		nieznana
nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ⁵		nieznana	nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

¹ Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano reakcje nadwrażliwości u pacjentów stosujących pioglitazon. Reakcje te obejmowały: anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywkę.

² Długotrwałe leczenie metforminą może być powiązane ze zmniejszonym wchłanianiem witaminy B12 wraz ze zmniejszeniem jej stężenia w surowicy. Zaleca się rozważenie takiej etiologii, u pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną.

³ Zaburzenia wzroku zgłaszano zazwyczaj w początkowym okresie leczenia. Objawy te są związane ze zmianami stężenia glukozy we krwi wywołującymi przejściowe obrzmienie i zmiany współczynnika załamania światła przez soczewkę oka.

⁴ Zaburzenia żołądkowo-jelitowe występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków mijają samorzutnie.

⁵ Pojedyncze przypadki: nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby lub zapalenie wątroby ustępujące po przerwaniu leczenia metforminą.

⁶ Przeprowadzono zbiorczą analizę zgłoszonych działań niepożądanych obserwowanych podczas randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 8 100 pacjentów leczonych pioglitazonem i 7 400 pacjentów leczonych lekiem porównawczym do 3,5 roku. Większy odsetek złamań obserwowano u kobiet przyjmujących pioglitazon (2,6 %) w porównaniu do kobiet przyjmujących lek porównawczy (1,7 %). Nie obserwowano zwiększenia częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,3 %) w porównaniu do częstości złamań u mężczyzn leczonych lekiem porównawczym (1,5 %). Podczas trwającego 3,5 roku badania PROactive złamania wystąpiły u 44/870 (5,1 %; 1,0 złamanie na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych pioglitazonem w porównaniu do 23/905 (2,5 %; 0,5 złamania na 100 pacjentolat) pacjentek leczonych lekiem porównawczym. Zatem obserwowane zwiększone ryzyko złamań u kobiet leczonych pioglitazonem w tym badaniu wynosiło 0,5 złamania na 100 pacjentolat.

stosowania leku. Nie obserwowano wzrostu częstości złamań u mężczyzn leczonych pioglitazonem (1,7 %) w porównaniu do leku porównawczego (2,1 %) (patrz punkt 4.4).

⁷ W kontrolowanych badaniach porównawczych obrzęki zgłaszano u 6,3 % pacjentów leczonych metforminą i pioglitazonem, podczas gdy dodanie sulfonilomocznika do leczenia metforminą spowodowało występowanie obrzęków u 2,2 % pacjentów. Obrzęki miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie było konieczne przerwanie leczenia.

⁸ W kontrolowanych badaniach porównawczych średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów stosujących pioglitazon w monoterapii po roku wynosiło 2-3 kg. W badaniach schematów leczenia skojarzonego dołączenie pioglitazonu u osoby stosującej wcześniej metforminę powodowało zwiększenie masy ciała średnio o 1,5 kg w ciągu roku.

⁹ W badaniach klinicznych częstość występowania aktywności ALAT powyżej trzykrotnej górnej granicy wartości prawidłowych była taka sama jak w grupie placebo, ale mniejsza niż w grupach porównawczych, w których stosowano metforminę lub lek z grupy pochodnych sulfonylomocznika. Średnia aktywność enzymów wątrobowych zmniejszała się podczas stosowania pioglitazonu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych przypadki niewydolności serca zgłaszano z taką samą częstością u pacjentów stosujących pioglitazon, jak w grupach pacjentów przyjmujących placebo, metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Ich liczba zwiększała się w leczeniu skojarzonym z insuliną. W badaniu wyników leczenia u pacjentów z wcześniej występującą poważną chorobą dużych naczyń, częstość występowania ciężkiej niewydolności serca była o 1,6% większa po stosowaniu pioglitazonu niż placebo, gdy został on dodany do leczenia obejmującego insulinę. Nie prowadziło to jednak do zwiększenia śmiertelności w tym badaniu. W badaniu tym u pacjentów otrzymujących pioglitazon i insulinę większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca obserwowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat (9,7% w porównaniu do 4,0%). U pacjentów otrzymujących insulinę bez pioglitazonu częstość występowania niewydolności serca wynosiła 8,2% u pacjentów w wieku ≥ 65 lat w porównaniu do 4,0% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Po wprowadzaniu leku do sprzedaży zgłaszano przypadki niewydolności serca u osób leczonych pioglitazonem. Częściej zgłaszano je, gdy pioglitazon był stosowany w skojarzeniu z insuliną lub u pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, pacjenci przyjmowali pioglitazon w dawce większej niż maksymalna zalecana dawka dobową, tj. 45 mg. Przyjmowanie najwyższej zgłoszonej dawki: 120 mg na dobę przez cztery dni, a następnie 180 mg na dobę przez siedem dni, nie wiązało się z żadnymi objawami.

Znaczne przedawkowanie metforminy (lub współistniejące ryzyko kwasicy mleczanowej) może prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej, która jest stanem zagrożenia życia i musi być leczona w szpitalu.

Najbardziej skuteczną metodą usunięcia mleczanów i metforminy jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, złożone leki doustne zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD05.

Competact zawiera dwie substancje czynne hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: pioglitazon, należący do grupy tiazolidynodionów i chlorowodorek metforminy, należący do grupy biguanidów.

Tiazolidynodiony działają pierwotnie przez redukcję oporności na insulinę, a biguanidy działają pierwotnie przez zmniejszenie wytwarzania endogennej glukozy w wątrobie.

Jednoczesne stosowanie pioglitazonu z metforminą

Działanie preparatu złożonego z pioglitazonu 15 mg i metforminy 850 mg w tabletkie podawanego dwa razy na dobę (N = 201), pioglitazonu 15 mg dwa razy na dobę (N = 189) i metforminy 850 mg dwa razy na dobę (N = 210) poddano ocenie w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, prowadzonym w grupach równoległych wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ze średnim wyjściowym poziomem HbA_{1c} o wartości 9,5 %. Terapię przeciwcukrzycową wcześniej przyjmowanymi produktami leczniczymi przerwano na okres 12 tygodni przed pobraniem pomiarów wyjściowych. Po upływie 24 tygodni leczenia pierwszorzędowy punkt końcowy przeciętnej zmiany poziomu HbA_{1c} w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosił -1,83 % w grupie przyjmującej preparat złożony w porównaniu do -0,96 % w grupie przyjmującej pioglitazon ($p < 0,0001$) i -0,99 % w grupie przyjmującej metforminę ($p < 0,0001$).

Profil bezpieczeństwa uzyskany w tym badaniu odzwierciedlił znane już reakcje niepożądane odnotowywane przy stosowaniu indywidualnych produktów i nie wykazał żadnych nowych problemów związanych z bezpieczeństwem.

Pioglitazon

Działanie pioglitazonu może zachodzić dzięki zmniejszeniu insulinooporności. Prawdopodobnie pioglitazon działa poprzez aktywację swoistych receptorów jądrowych (receptory gamma aktywowane przez proliferatory peroksosomów PPAR- γ), nasilając u zwierząt wrażliwość komórek wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych na insulinę. Wykazano, że leczenie pioglitazonem prowadzi do zmniejszenia wytwarzania glukozy przez wątrobę i zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki obwodowe w przypadku insulinooporności.

U pacjentów z cukrzycą typu 2. uzyskuje się lepsze wyrównanie glikemii na czczo i po posiłkach. Lepsze wyrównanie glikemii jest związane ze zmniejszeniem stężenia insuliny w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Aby oszacować czas, po którym można stwierdzić, że leczenie nie powiodło się (HbA_{1c} $\geq$ 8.0 % po pierwszych sześciu miesiącach terapii), badanie kliniczne pioglitazonu w porównaniu z gliklazydem w monoterapii przedłużono do dwóch lat. Analiza Kaplana-Meiera wykazała krótszy czas, po którym można stwierdzić niepowodzenie stosowania gliklazydu w porównaniu ze stosowaniem pioglitazonu. Po upływie dwóch lat wyrównanie glikemii utrzymano (określonej jako HbA_{1c} < 8.0 %) u 69 % pacjentów leczonych pioglitazonem w porównaniu z 50 % pacjentów leczonych gliklazydem. W dwuletnim badaniu porównującym pioglitazon z gliklazydem w skojarzeniu z metforminą, wyrównanie glikemii - mierzone jako przeciętna zmiana HbA_{1c} w porównaniu ze stanem wyjściowym - po upływie roku było podobne w obu grupach pacjentów. Stopień pogarszania się HbA_{1c} w drugim roku badania był mniejszy w grupie pioglitazonu w porównaniu z grupą gliklazydu.

W badaniu z grupą kontrolną placebo pacjenci z niedostateczną kontrolą glikemii, mimo trzymiesięcznego okresu optymalizacji insuliny zostali zrandomizowani do otrzymywania pioglitazonu lub placebo przez 12 miesięcy. U pacjentów otrzymujących pioglitazon stwierdzono średnie zmniejszenie HbA_{1c} o 0,45 % w porównaniu z pacjentami kontynuującymi leczenie samą insuliną oraz zmniejszenie dawki insuliny w grupie leczonej pioglitazonem.

Analiza metodą HOMA pokazuje, że pioglitazon poprawia czynność komórek beta oraz zwiększa wrażliwość komórek na insulinę. Badania kliniczne trwające dwa lata wykazały utrzymywanie się tego działania.

W badaniach klinicznych trwających jeden rok pioglitazon konsekwentnie wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie stosunku albumin do kreatyniny w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Działanie pioglitazonu (45 mg w monoterapii, w porównaniu z placebo) oceniano w 18-tygodniowym badaniu z udziałem niewielkiej liczby pacjentów z cukrzycą typu 2. Stosowanie leku powodowało istotne zwiększenie masy ciała. Obserwowano istotne zmniejszenie masy tkanki tłuszczowej w obrębie jamy brzusznej i zwiększenie masy tkanki tłuszczowej w innych okolicach. Podobnym zmianom rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w czasie przyjmowania pioglitazonu towarzyszyło zwiększenie wrażliwości na insulinę. W większości badań klinicznych u pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zmniejszenie całkowitego stężenia triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo; zaobserwowano niewielkie, ale klinicznie nieistotne, zwiększenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniach klinicznych trwających maksymalnie dwa lata, pioglitazon zmniejszał całkowite stężenie triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu oraz zwiększał stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo, metforminą albo gliklazydem. Pioglitazon nie powodował statystycznie istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu LDL w porównaniu z placebo, a w porównaniu z metforminą i gliklazydem obserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL. W badaniu trwającym 20 tygodni pioglitazon zmniejszał stężenie triglicerydów na czczo. Ponadto, dzięki oddziaływaniu na wchłonięte, jak również syntetyzowane przez wątrobę triglicerydy, zmniejszał nadmiar triglicerydów we krwi po posiłku. Przebiegało to niezależnie od oddziaływania pioglitazonu na glikemię i różniło się znamienne statystycznie od działania glibenklamidu.

W badaniu wyników wpływu na układ sercowo-naczyniowy leczenia PROactive, przeprowadzono randomizację 5 238 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wcześniej występującą poważną chorobą dużych naczyń, do otrzymywania pioglitazonu lub placebo jako uzupełnienia dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego i leczenia układu sercowo-naczyniowego przez okres do 3,5 roku. Średnia wieku w badanej populacji wynosiła 62 lata, a średni czas zachorowania na cukrzycę wynosił 9,5 roku. Około jedna trzecia pacjentów otrzymywała insulinę w skojarzeniu z metforminą i (lub) pochodną sulfonilomocznika. W celu zakwalifikowania się do udziału w badaniu pacjenci musieli spełniać jedno lub więcej z następujących kryteriów: przebyty zawał mięśnia sercowego, udar, przeszłorna interwencja sercowa lub wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych, ostry zespół wieńcowy, choroba niedokrwienna serca lub niedrożność tętnic obwodowych. Prawie połowa pacjentów była po zawale mięśnia sercowego, a około 20 % po udarze. Około połowa populacji badania spełniała co najmniej dwa kryteria włączenia do badania, w zakresie wywiadu sercowo-naczyniowego. Prawie wszyscy pacjenci (95 %) otrzymywali produkty lecznicze działające na układ sercowo-naczyniowy (leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory ACE, antagoniści angiotensyny II, antagoniści wapnia, azotany, diuretyki, kwas acetylosalicylowy, statyny, fibraty).

Chociaż badanie zakończyło się niepowodzeniem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, którym był złożony punkt końcowy śmiertelności ze wszystkich przyczyn - niekończącego się zgonem zawału mięśnia sercowego, udaru, ostrego zespołu wieńcowego, rozleglejszej amputacji kończyny dolnej, rewaskularyzacji wieńcowej i rewaskularyzacji kończyny dolnej - wyniki badania sugerują brak długofalowych problemów o charakterze sercowo-naczyniowym związanych ze stosowaniem pioglitazonu. Nastąpiło natomiast zwiększenie częstości występowania obrzęków, zwiększenia masy ciała i niewydolności serca. Nie zaobserwowano zwiększenia śmiertelności z powodu niewydolności serca.

Metformina

Metformina jest biguanidem o aktywności przeciwhiperglikemicznej, obniżającym zarówno podstawowe, jak i poposiłkowe stężenie glukozy w surowicy. Nie stymuluje wydzielania insuliny i z tego powodu nie prowadzi do hipoglikemii.

Metformina może działać poprzez trzy mechanizmy:

- przez redukowanie wątrobowej produkcji glukozy, poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy
- w mięśniach, przez niewielkie podwyższenie wrażliwości na insulinę, poprawia obwodowy wychwyt i utylizację glukozy
- przez opóźnianie jelitowej absorpcji glukozy.

Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu poprzez wpływ na syntetazę glikogenu. Metformina zwiększa wydolność transportu specyficznych błonowych transporterów glukozy (GLUT-1 i GLUT-4).

U ludzi niezależnie od wpływu na glikemię, metformina ma pozytywny wpływ na metabolizm lipidów. Zostało to wykazane z zastosowaniem dawek terapeutycznych w kontrolowanych średniookresowych i długookresowych badaniach klinicznych: metformina redukuje stężenie całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów.

Prospektywne randomizowane (UKPDS) badanie wykazało długoterminowe korzyści intensywnej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2. Analiza wyników dotyczących pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka, jakiegokolwiek zależnego od cukrzycy powikłania w grupie stosującej metforminę (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p = 0,0023$, i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat), $p = 0,0034$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zależnej od cukrzycy śmiertelności: metformina 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, sama dieta 12,7 zdarzeń/1000 pacjentolat, $p = 0,017$
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka ogólnej śmiertelności: metformina 13,5 zdarzeń/1000 pacjentolat, w porównaniu z samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,011$), i w porównaniu do łącznie traktowanych grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,021$)
- znamiennej redukcję całkowitego ryzyka zawału serca: metformina 11 zdarzeń/1000 pacjentolat, sama dieta 18 zdarzeń/1000 pacjentolat ($p = 0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Competact we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2. (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Competact

Badania nad biorównoważnością wśród zdrowych ochotników wykazały, że preparat Competact jest biorównoważny z podawaniem pioglitazonu i metforminy w postaci oddzielnych tabletek.

Pokarm nie wpływał na AUC i C_{max} pioglitazonu podczas podawania preparatu Competact zdrowym ochotnikom. Jednakże w przypadku podawanej po posiłku metforminy średni AUC i C_{max} były niższe (odpowiednio o 13 % i 28 %). T_{max} był opóźniony przez jedzenie średnio o 1,9 godz. w przypadku pioglitazonu i 0,8 godz. w przypadku metforminy.

Poniższe stwierdzenia dotyczą właściwości farmakokinetycznych poszczególnych substancji czynnych preparatu Competact.

Pioglitazon

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pioglitazon jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie niezmienionego pioglitazonu w osoczu występuje zazwyczaj po 2 godzinach po podaniu leku. Obserwowano proporcjonalne zwiększenie stężenia leku w osoczu po zastosowaniu dawki od 2 mg do 60 mg. Stan równowagi dynamicznej jest osiągany po 4-7 dniach podawania leku. Wielokrotne podanie pioglitazonu nie prowadzi do kumulacji leku ani jego metabolitów w organizmie. Wchłanianie nie zależy od spożywanych pokarmów. Całkowita biodostępność wynosi więcej niż 80 %.

Dystrybucja

Przybliżona objętość dystrybucji pioglitazonu u ludzi wynosi 0,25 l/kg mc.

Pioglitazon i wszystkie jego czynne metabolity są w bardzo dużym stopniu (> 99 %) wiązane z białkami osocza.

Metabolizm

Pioglitazon jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie, gdzie alifatyczne grupy metylenowe ulegają hydroksylacji. W reakcji uczestniczy głównie izoenzym 2C8 cytochromu P450, chociaż w mniejszym stopniu mogą w niej także brać udział inne izoenzymy. Trzy metabolity z sześciu wykrytych metabolitów (M-II, M-III i M-IV) są aktywne. Biorąc pod uwagę działanie, stężenia i stopień wiązania z białkami, pioglitazon i jego metabolit M-III w równym stopniu odpowiadają za działanie farmakologiczne. Określone w ten sam sposób działanie metabolitu M-IV jest około trzy razy silniejsze niż pioglitazonu, natomiast działanie metabolitu M-II jest minimalne.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono, aby pioglitazon hamował którykolwiek z podtypów cytochromu P450. Nie stwierdzono, aby u ludzi występowała indukcja głównych ulegających indukcji izoenzymów cytochromu P450, tj. 1A, 2C8/9 i 3A4.

W badaniach interakcji wykazano, że pioglitazon nie ma istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne ani farmakodynamiczne digoksyny, warfaryny, fenpropionu i metforminy. Wykazano, że jednoczesne stosowanie pioglitazonu i gemfibrozylu (inhibitora cytochromu P450 2C8) lub ryfampicyny (leku indukującego cytochrom P450 2C8) może, odpowiednio, zwiększać lub zmniejszać stężenie pioglitazonu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

U ludzi po doustnym podaniu znakowanego radioizotopem pioglitazonu, aktywność wydalonego znacznika wykrywano głównie w kale (55 %), a w mniejszym stopniu w moczu (45 %). U zwierząt zarówno w kale jak i w moczu można wykryć tylko niewielkie ilości niezmienionego pioglitazonu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji niezmetabolizowanego pioglitazonu w organizmie człowieka wynosi od 5 do 6 godzin, a okres półtrwania wszystkich czynnych metabolitów wynosi od 16 do 23 godzin.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w parametrach farmakokinetycznych leku w stanie równowagi dynamicznej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i u młodszych osób.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stężenie pioglitazonu i jego czynnych metabolitów w osoczu jest mniejsze niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, lecz klirens substancji macierzystej po podaniu doustnym jest podobny. Z tego powodu stężenie wolnego (niezwiązanego) pioglitazonu nie zmienia się.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Całkowite stężenie pioglitazonu w osoczu nie zmienia się, lecz wzrasta objętość dystrybucji leku. Powoduje to zmniejszenie wewnętrznego klirensu pioglitazonu ze wzrostem niezwiązanej frakcji leku.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnej dawce metforminy, $t_{\max}$ jest osiągnięte w 2,5 h. Całkowita biodostępność metforminy w tabletkach 500 mg wynosi u zdrowych pacjentów około 50-60 %. Po podaniu doustnym niezaabsorbowana frakcja wykrywana w stolcu wynosiła 20-30 %.

Po podaniu doustnym, absorpcja metforminy jest wysycalna i niekompletna. Uznaje się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy jest nieliniowa. W czasie stosowania zwykłych dawek i schematów dawkowania metforminy, stan stacjonarny stężeń jest osiągnięty w ciągu 24-48 h i wynosi zwykle mniej niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenie metforminy w osoczu ($C_{\max}$) nie przekroczyło 4 µg/ml, nawet po zastosowaniu maksymalnych dawek.

Pokarm zmniejsza stopień absorpcji i lekko opóźnia absorpcję metforminy. Po podaniu doustnym dawki 850 mg, o 40 % zmniejszyło się maksymalne stężenie w osoczu, o 25 % zmniejszyło się AUC i o 35 min wydłużył się czas występowania maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest znikome. Metformina przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze od maksymalnego stężenia w osoczu i jest osiągnięte w podobnym czasie. Krwinki czerwone reprezentują najpewniej drugi kompartment dystrybucji. Średnia V_d zawarta była w przedziale 63–276 l.

Metabolizm

Metformina jest wydalana z moczem w stanie niezmienionym. Nie zidentyfikowano metabolitów u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy wynosi > 400 ml/min, wskazując na to, że metformina jest wydalana drogą filtracji kłębkowej i wydzielania cewkowego. Po podaniu doustnym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi w przybliżeniu 6,5 h. Kiedy czynność nerek jest zaburzona, klirens nerkowy jest obniżony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny i w związku z tym okres połowicznej eliminacji jest wydłużony, co prowadzi do wzrostu poziomów metforminy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań na zwierzętach z jednoczesnym zastosowaniem produktów zawartych w preparacie Competact. Poniższe dane pochodzą z badań przeprowadzonych oddzielnie z pioglitazonem lub metforminą.

Pioglitazon

W badaniach toksykologicznych po wielokrotnym podaniu pioglitazonu myszom, szczurom, psom i małpom obserwowano stałe zwiększenie objętości osocza z hemodylucją, niedokrwistość i odwracalny przerost odśrodkowy serca. Stwierdzano także zwiększone odkładanie się tłuszczu i nacieki tłuszczowe. Opisane zmiany wykrywano u różnych gatunków, gdy stężenia leku były do 4 razy mniejsze od stężeń uzyskiwanych u pacjentów podczas leczenia lub równe tym stężeniom. W badaniach na zwierzętach obserwowano zahamowanie wzrostu płodu. To działanie można było przypisać hamującemu działaniu pioglitazonu na hiperinsulinemię u samic oraz na zwiększoną w czasie ciąży oporność na insulinę, co prowadziło do zmniejszonej dostępności substratów metabolicznych dla rozwijającego się płodu.

Badania genotoksyczności, obejmujące zestaw różnorodnych testów zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, nie wykryły genotoksycznego działania pioglitazonu. U szczurów otrzymujących pioglitazon przez okres

do 2 lat obserwowano zwiększoną częstość występowania rozrostu nabłonka pęcherza moczowego (u samców i samic) i nowotworów wywodzących się z nabłonka pęcherza moczowego (u samców).

Tworzenie się i obecność kamieni moczowych u samca szczura oraz następujące w wyniku tego podrażnienie i rozrost nabłonka pęcherza moczowego, było postulowane jako mechanistyczna podstawa do obserwacji odpowiedzi rakotwórczej. 24-miesięczne mechanistyczne badania na samcach szczurów dowiodły, że przyjmowanie pioglitazonu prowadziło do zwiększenia częstości występowania zmian rozrostowych w pęcherzu moczowym. Zakwaszenie pokarmem znacząco zmniejszało częstość występowania guzów nowotworowych, ale nie znosiło incydentu ich wystąpienia. Obecność mikrokryształów zaostrzała odpowiedź rozrostową, ale nie rozpatrywano jej jako głównej przyczyny zmian rozrostowych. Znaczenie dla ludzi wniosków o działaniu rakotwórczym leku u samca szczura, nie może być wykluczone.

U samców i samic myszy lek nie indukował powstania guzów. U psów i małp, którym podawano pioglitazon przez okres do 12 miesięcy, nie obserwowano rozrostu ściany pęcherza moczowego.

W modelu zwierzęcym rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (ang. familial adenomatous polyposis - FAP) leczenie dwoma innymi lekami z grupy tiazolidynodionów prowadziło do zwiększenia liczby guzów w okrężnicy. Znaczenie tych danych nie jest ustalone.

Metformina

Dane niekliniczne dla metforminy nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon (K30)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 8000
Talk
Dwutlenek tytanu (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminium/aluminium. Opakowanie zawiera 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180.
Opakowanie zbiorcze zawiera 196 (2 opakowania po 98) tabletek i blistry aluminium/aluminium perforowane podzielne na dawki pojedyncze zawierające 60 x 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/354/001
EU/1/06/354/002
EU/1/06/354/003
EU/1/06/354/004
EU/1/06/354/005
EU/1/06/354/006
EU/1/06/354/007
EU/1/06/354/008
EU/1/06/354/009
EU/1/06/354/010
EU/1/06/354/011
EU/1/06/354/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/07/2006
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27/05/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Takeda Italia S.p.A
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Włochy

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlandia

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacji ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny dostarczy pakiet edukacyjny wszystkim lekarzom, którzy potencjalnie będą przepisywać i (lub) stosować pioglitazon. Przed dystrybucją przewodnika dla lekarza przepisującego lek, w każdym kraju członkowskim podmiot odpowiedzialny uzgodni z właściwymi organami władz danego kraju treść i format materiału edukacyjnego, razem z planem komunikacji.

- Ten pakiet edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości istotnego, zidentyfikowanego ryzyka raka pęcherza moczowego i niewydolności serca oraz przedstawia ogólne zalecenia, mające na celu optymalizację stosunku korzyści do ryzyka u pacjenta.
- Pakiet edukacyjny dla lekarzy powinien zawierać: Charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i przewodnik dla lekarza.

Przewodnik dla lekarza przepisującego lek zwraca uwagę na:

- Kryteria doboru pacjenta, obejmujące informacje o tym, że pioglitazonu nie należy stosować jako leczenia pierwszego rzutu i podkreślające konieczność regularnych ocen korzyści z leczenia.
- Ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego i odpowiednie uwagi odnośnie zminimalizowania tego ryzyka.
- Ryzyko niewydolności serca i odpowiednie uwagi odnośnie zminimalizowania tego ryzyka.
- Informacje o ostrożnym stosowaniu leku u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na ryzyko związane z wiekiem pacjenta (w szczególności ryzyko raka pęcherza moczowego, złamań, i niewydolności serca).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO (Z „BLUE BOX”) (WYŁĄCZAJĄC OPAKOWANIA ZBIOROWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Competact 15 mg/850 mg tabletki powlekane
pioglitazon/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku) oraz 850 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane.

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

50 tabletek

56 tabletek

60 tabletek

90 tabletek

98 tabletek

112 tabletek

180 tabletek

60 x 1 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/354/001 14 tabletek
EU/1/06/354/002 28 tabletek
EU/1/06/354/003 30 tabletek
EU/1/06/354/004 50 tabletek
EU/1/06/354/005 56 tabletek
EU/1/06/354/006 60 tabletek
EU/1/06/354/007 90 tabletek
EU/1/06/354/008 98 tabletek
EU/1/06/354/010 112 tabletek
EU/1/06/354/009 180 tabletek
EU/1/06/354/012 60 x 1 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Competact 15 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO BEZPOŚREDNIE (BEZ „BLUE BOX”)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIOROWE (98 TABLETEK)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Competact 15 mg/850 mg tabletki powlekane
pioglitazon/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodoru) oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane.

98 tabletek

Opakowanie zbiorowe złożone jest z 2 opakowań, każde zawiera – 98 tabletek powlekane.

Pojedyncze pudełka nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/354/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Competact 15 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA ZEWNĘTRZNA (Z „BLUE BOX”)
TYLKO OPAKOWANIA ZBIOROWE (2 x 98 TABLETEK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Competact 15 mg/850 mg tabletki powlekane
pioglitazon/chlorowodorek metforminy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletka zawiera 15 mg pioglitazonu (w postaci chlorowodorku) oraz 850 mg chlorowodorku metforminy.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/354/011 2x98 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Competact 15 mg/850 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Competact 15 mg/850 mg tabletki
pioglitazon/chlorowodorek metforminy

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE**SKRÓTY DNI TYGODNIA NA OPAKOWANIACH KALENDARZOWYCH:**

Blister z 7 tabletkami

Blister z 14 tabletkami

Pon.	Pon. 1	Pon. 2
Wt.	Wt. 1	Wt. 2
Śr.	Śr. 1	Śr. 2
Czw.	Czw. 1	Czw. 2
Piąt.	Piąt. 1	Piąt. 2
Sob.	Sob. 1	Sob. 2
Niedz.	Niedz. 1	Niedz. 2

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Competact 15 mg/850 mg Tabletki powlekane pioglitazon/chlorowodorek metforminy

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Competact i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Competact
3. Jak stosować lek Competact
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Competact
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Competact i w jakim celu się go stosuje

Lek Competact zawiera pioglitazon i metforminę. Jest lekiem przeciwcukrzycowym stosowanym u dorosłych w leczeniu cukrzycy typu 2 (insulinoniezależnej) kiedy leczenie samą metforminą jest niewystarczające. Ten typ 2 cukrzycy zazwyczaj rozwija się u ludzi dorosłych szczególnie w rezultacie osobniczej nadwagi oraz gdy ciało nie produkuje wystarczającej ilości insuliny (hormon, który kontroluje stężenie cukru we krwi), lub nie może efektywnie użyć insuliny wyprodukowanej. W okresie od 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu stosowania leku lekarz prowadzący oceni, czy lek Competact działa.

Lek Competact pomaga kontrolować stężenie cukru (glukozy) we krwi u osób chorych na cukrzycę typu 2, pomagając w lepszym wykorzystaniu wytwarzanej przez organizm insuliny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Competact

Kiedy nie stosować leku Competact

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na pioglitazon, metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca lub wystąpiła niewydolność serca w przeszłości.
- jeśli pacjent przeszedł niedawno zawał serca, ma ciężkie zaburzenia krążenia włącznie ze wstrząsem lub utrudnionym oddychaniem.
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- jeśli pacjent nadmiernie spożywa alkohol (albo codziennie albo tylko od czasu do czasu).
- jeśli pacjent cierpi na cukrzycową kwasicę ketonową (powikłania cukrzycowe charakteryzujące się nagłą utratą wagi, mdłościami lub wymiotami).
- jeżeli pacjent ma raka pęcherza lub miał raka pęcherza w przeszłości.
- jeżeli u pacjenta występuje krew w moczu i nie zostało to ocenione przez lekarza.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek.
- jeśli pacjent cierpi na poważną infekcję lub odwodnienie.

- jeśli pacjent ma zaplanowane prześwietlenie rentgenem z zastosowaniem wstrzykiwanego barwnika, należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ pacjent nie może przyjmować leku Competact przez określony czas przed badaniem i po badaniu.
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Competact należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą (patrz również Punkt 4)

- jeśli występują choroby serca. U niektórych pacjentów chorych od wielu lat na cukrzycę typu 2 oraz na serce lub po udarze, którzy byli leczeni pioglitazonem i insuliną razem wystąpiła niewydolność serca. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy niewydolności serca, takie jak nietypowe skrócenie oddechu lub nagłe zwiększenie masy ciała, lub miejscowy obrzęk.
- jeśli występuje zatrzymanie wody (retencja płynów) lub występują problemy niewydolności serca szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne, które również mogą powodować retencję płynów.
- jeśli u pacjenta występuje związana z cukrzycą choroba oczu zwana obrzękiem płamki żółtej (opuchnięcie tylnej części oka), należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek zmiany w zakresie widzenia.
- jeśli pacjent będzie poddawany operacji ze znieczuleniem ogólnym, ponieważ na kilka dni przed zabiegiem jak i po nim nie należy zażywać leku Competact.
- jeśli występują cysty na jajnikach (zespół policystycznych jajników). Competact może zwiększyć prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, ponieważ może wystąpić ponowna owulacja. Pacjentki, których to dotyczy, powinny stosować odpowiednią antykoncepcję w celu uniknięcia nieplanowej ciąży.
- jeśli występują choroby wątroby. Przed zastosowaniem leku Competact należy wykonać badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. Badanie to powinno być powtarzane w odstępach czasu. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli wystąpią objawy niewydolności wątroby, (jak nietypowe złe samopoczucie, wymioty, bóle brzucha, zmęczenie, utrata apetytu i (lub) ciemny mocz) wtedy należy sprawdzić czynności wątroby.

Może także wystąpić zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość).

Hipoglikemia

Jeśli pacjent przyjmuje lek Competact z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, jest bardzo prawdopodobne, że stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych (hipoglikemia). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy hipoglikemii takie jak osłabienie, zawroty głowy, nasilone pocenie się, szybkie bicie serca, zaburzenia widzenia lub trudności z koncentracją, należy spożyć cukier w celu ponownego zwiększenia stężenia cukru we krwi. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę o dodatkowe informacje, jeśli pacjent nie jest pewien jak rozpoznać takie objawy. Zaleca się, aby pacjent miał przy sobie kostki cukru, cukierki, ciastka lub słodki sok owocowy.

Złamanie kości

Zaobserwowano większą liczbę złamań kości u pacjentów, szczególnie u kobiet, przyjmujących pioglitazon. Podczas leczenia cukrzycy lekarz weźmie te informacje pod uwagę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Competact a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Następujące leki mają szczególny wpływ na stężenie cukru we krwi:

- gemfibrozyl (stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu)
- ryfampicyna (stosowana w gruźlicy i innych zakażeniach)

- cymetydyna (stosowana w zmniejszeniu wydzielania kwasu żołądkowego)
- glikokortykosteroidy (stosowane w leczeniu zapaleń)
- beta-2-agoniści (stosowane w leczeniu astmy)
- diuretyki (stosowane w usuwaniu nadmiaru wody)
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE inhibitory) (stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego)

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeżeli stosujesz, którykolwiek z tych leków. Należy zbadać stężenie cukru, gdyż dawka leku Competact może wymagać zmiany.

Stosowanie leku Competact z alkoholem

Należy unikać alkoholu lub leków zawierających alkohol podczas przyjmowania leku Competact, ponieważ alkohol może spowodować wzrost ryzyka wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.).

Ciąża i karmienie piersią

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko. Lek Competact nie jest zalecany w ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę, lekarz zaleci odstawienie leku.
- Nie stosować leku Competact, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią (patrz punkt powyżej „Kiedy nie stosować leku Competact”).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten nie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie żadnych maszyn, jednak należy być ostrożnym, jeśli występują zaburzenia wzroku.

3. Jak stosować lek Competact

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Competact to jedna tabletką dwa razy na dobę. W razie konieczności lekarz zaleci inną dawkę. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody. Aby zmniejszyć ryzyko rozstroju żołądka tabletki należy zażywać podczas lub zaraz po posiłku.

Osoby stosujące specjalną dietę cukrzycową powinny nadal jej przestrzegać podczas przyjmowania leku Competact.

Pacjenci powinni regularnie sprawdzać masę ciała. Należy poinformować lekarza, jeżeli masa ciała się zwiększy.

Podczas stosowania leku Competact lekarz zaleci przeprowadzanie okresowych badań krwi, w celu sprawdzenia, czy wątroba pracuje prawidłowo. Co najmniej raz w roku (lub częściej w przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z zaburzeniami czynności nerek) lekarz sprawdzi, czy nerki pracują w prawidłowy sposób.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Competact

Jeżeli przez przypadek pacjent zażyje zbyt wiele tabletek leku, lub jeżeli inna osoba lub dziecko przyjęło lek, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Stężenie cukru we krwi może gwałtownie zmniejszyć się do wartości mniejszych od prawidłowych i należy je zwiększyć przyjmując cukier. Zaleca się, aby pacjent miał przy sobie kostki cukru, cukierki, ciastka lub słodki sok owocowy.

Jeśli pacjent przyjął więcej tabletek leku Competact niż powinien, u pacjenta może wystąpić kwasica mleczanowa. Objawy kwasicy mleczanowej obejmują odczuwanie chłodu i dyskomfortu, silne nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszenie masy ciała z niewyjaśnionych przyczyn lub szybkie oddychanie. Jeśli u pacjenta wstąpią takie objawy, należy przerwać przyjmowanie leku Competact i niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub najbliższego szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Competact

Należy przyjmować lek Competact codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku pominięcia dawki należy pominąć opuszczoną dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z wcześniejszym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Competact

Lek Competact powinien być stosowany każdego dnia, żeby miał właściwe działanie. Przerwanie przyjmowania leku Competact może spowodować zwiększenie stężenia cukru we krwi. Należy poinformować lekarza zanim nastąpi przerwanie leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo rzadko (może wystąpić u 1 na 10 000 osób) u pacjentów stosujących metforminę (jedną z substancji czynnych leku Competact) występuje stan zwany kwasicą mleczanową (nadmierna ilość kwasu mleczanowego we krwi), szczególnie u pacjentów, których nerki nie pracują prawidłowo. Objawy tego stanu to odczuwanie zimna i niewygody, silne mdłości lub wymioty, ból brzucha, niewyjaśniona utrata masy ciała lub przyspieszony oddech. W razie wystąpienia któregokolwiek z powyższych objawów należy przerwać stosowanie leku Competact i zgłosić się natychmiast do lekarza.

Rak pęcherza występował niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) u pacjentów przyjmujących lek Competact. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmują obecność krwi w moczu, ból w czasie oddawania moczu lub nagłą potrzebę oddania moczu. W przypadku zaobserwowania dowolnego z powyższych objawów niepożądanych, należy jak najszybciej poinformować o tym lekarza.

Zgłaszano nieostre widzenie spowodowane obrzękiem (lub płynem) w tylnej części oka (obrzęk płamki żółtej) (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Jeżeli te objawy wystąpią u pacjenta po raz pierwszy należy jak najszybciej skonsultować się z lekarzem. Również jeżeli u pacjenta występuje niewyraźne widzenie i wystąpią objawy pogorszenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszano występowanie reakcji uczuleniowych (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) u pacjentów stosujących lek Competact. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja uczuleniowa, w tym pokrzywka lub obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu, należy przestać stosować ten lek oraz niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

U niektórych pacjentów stosujących lek Competact wystąpiły następujące objawy niepożądane

Bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

- ból brzucha
- złe samopoczucie (nudności)
- wymioty
- biegunka
- utrata apetytu

Często (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- miejscowy obrzęk

- zwiększenie masy ciała
- ból głowy
- zakażenie układu oddechowego
- zaburzenia widzenia
- ból stawów
- impotencja
- obecność krwi w moczu
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- otępienie
- zaburzenia smaku
- złamania kości

Niezbyt często

- zapalenie zatok
- wzdęcie
- trudności w zasypianiu (bezsenność)

Bardzo rzadko

- zmniejszenie ilości witaminy B₁₂ w krwi
- zaczerwienienie skóry
- podrażnienia skóry
- wypukła i swędząca wysypka (pokrzywka)

Nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zapalenie wątroby
- nieprawidłowości funkcji działania wątroby (zmiany enzymów wątrobowych)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Competact

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blisterze po skrócie: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Competact

- Substancjami czynnymi leku są pioglitazon i chlorowodorek metforminy. Każda tabletką zawiera 15 mg pioglitazonu (w formie chlorowodoru) oraz 850 mg chlorowodoru metforminy.

- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, powidon (K30), kroskarmeloza sodowa, stearynian magnezu, hypromeloza, makrogol 8000, talk, dwutlenek tytanu.

Jak wygląda lek Competact i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane (tabletki) są barwy białej lub kremowej, podłużne, wypukłe, z oznaczeniem „15 / 850” na jednej stronie i „4833M” na drugiej. Tabletki są pakowane w blistry aluminium/aluminium. Opakowanie zawiera 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, opakowania zbiorcze zawierają 196 (2 opakowania po 98) tabletek i blistry aluminium/aluminium perforowane podzielne na dawki pojedyncze zawierające 60 x 1 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań mogą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlandia
Takeda Italia SpA, Via Crosa, 86, I-28065 Cerano (NO), Włochy
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726817280

Norge

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

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

España

Lilly S.A.

Tel: + 34 (91) 663 50 00

France

Takeda France

Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o

Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited

Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S

Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 6 7 364 000

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 6600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 4023000

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija

Tel: + 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358 (0)9 8545250

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: +46 8 731 28 00

infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0)1628 537 900

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.