

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Competact 15 mg/850 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 850 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, ovalne, filmom obložene s utisnutim „15 / 850“ na jednoj strani i „4833M“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Competact je indiciran kao druga linija liječenja šećerne bolesti tipa 2 u odraslih bolesnika, osobito onih s prekomjernom tjelesnom težinom, koji ne mogu postići zadovoljavajuću kontrolu glikemije samo peroralnim metforminom u najvišim podnošljivim dozama.

Nakon početka terapije pioglitazonom, bolesnike treba kontrolirati nakon 3 do 6 mjeseci kako bi se procijenio odgovor na liječenje (npr. sniženje HbA_{1c}). U bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na liječenje primjenu pioglitazona treba prekinuti. S obzirom na moguće rizike dugotrajnije terapije, liječnici koji propisuju lijek trebaju rutinski kontrolirati održanost koristi primjene pioglitazona (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR \geq 90 ml/min)

Preporučena doza lijeka Competact je 30 mg pioglitazona na dan plus 1700 mg metforminklorida na dan (ova se doza može postići jednom tabletom lijeka Competact 15 mg/850 mg, koja se uzima dvaput na dan).

Titraciju doze pioglitazona (pridodanog optimalnoj dozi metformina) treba razmotriti prije nego što se bolesnika prebaci na Competact.

U klinički opravdanim slučajevima može se razmotriti izravna zamjena monoterapije metforminom s lijekom Competact.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, a funkcija bubrega u starijih bolesnika može biti smanjena, potrebno je redovito provjeravati funkciju bubrega u starijih bolesnika koji uzimaju Competact (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Liječenje treba započeti najnižom dostupnom dozom uz postupno povećavanje doze osobito kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom (vidjeti dio 4.4 Zadržavanje tekućine i zatajenje srca).

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR <60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Competact, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazona
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Bez prilagodbe doze Maksimalna dnevna doza iznosi 45 mg.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	
< 30	Metformin je kontraindiciran	

Oštećenje funkcije jetre

Competact se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Competact u djece i adolescenata starosti do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se trebaju progutati uz čašu vode. Uzimanje lijeka Competact s hranom ili neposredno nakon obroka može smanjiti gastrointestinalne simptome povezane s metforminom.

4.3 Kontraindikacije

Competact je kontraindiciran u bolesnika s:

- preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- zatajenjem srca ili anamnezom zatajenja srca (NYHA stadiji I do IV)
- prisutnim ili preboljenim karcinomom mokraćnog mjehura
- neispitanom makrohaturijom
- akutnom ili kroničnom bolešću koja može prouzročiti hipoksiju tkiva, kao što je srčano ili respiratorno zatajenje, nedavni infarkt miokarda, šok
- oštećenje jetre
- akutno trovanje alkoholom, alkoholizam
- bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- dijabetička predkoma
- teško zatajenje bubrega (GFR <30 ml/min)

- akutna stanja koja mogu promijeniti funkciju bubrega kao što su:
 - dehidracija
 - teška infekcija
 - šok
- intravaskularna primjena kontrastnih sredstava s jodom (vidjeti dio 4.4)
- dojenje (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nema kliničkog iskustva s primjenom pioglitazona u trostrukoj kombinaciji s drugim peroralnim antidijabeticima.

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu Competact i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati Competact i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (< 7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR < 30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3).

Stariji bolesnici često imaju smanjenu funkciju bubrega ali bez simptoma. Potreban je poseban oprez u situacijama u kojim funkcija bubrega može biti narušena, na primjer, kad se započinje antihipertenzivna ili diuretska terapija i na početku liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Zadržavanje tekućine i zatajenje srca

Pioglitazon može dovesti do zadržavanja tekućine, što može pogoršati ili uzrokovati zatajenje srca. Kod liječenja bolesnika s najmanje jednim čimbenikom rizika za razvoj kongestivnog zatajenja srca (npr. prethodni infarkt miokarda, simptomatska bolest koronarnih arterija ili starija dob), liječnici trebaju započeti s najnižom dostupnom dozom i postupno je povećavati. Bolesnike, osobito one sa smanjenom srčanom rezervom, treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine ili pojave otoka. Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi zatajenja srca kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi. Budući da se i inzulin i pioglitazon povezuju sa zadržavanjem tekućine, istovremena primjena inzulina i lijeka Competact može povećati rizik od edema. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi perifernih edema i zatajenja srca kod bolesnika koji su istodobno uzimali pioglitazon s nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i selektivne COX-2 inhibitore. Ako nastupi bilo kakvo pogoršanje srčanog statusa, primjenu lijeka Competact treba prekinuti.

Utjecaj pioglitazona na kardiovaskularni ishod ispitan je u bolesnika mlađih od 75 godina sa šećernom bolešću tipa 2 i postojećom teškom makrovaskularnom bolešću. Bolesnici su uzimali pioglitazon ili placebo kao dodatak postojećoj antidijabetičkoj i kardiovaskularnoj terapiji u trajanju do 3,5 godina. U ovom je ispitivanju zabilježen povećani broj slučajeva zatajenja srca, ali bez povećanja smrtnosti.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika treba oprezno razmotriti kombiniranu primjenu s inzulinom, zbog povišenog rizika od ozbiljnog zatajenja srca.

Kod procjene rizika povezanih sa životnom dobi (osobito karcinoma mokraćnog mjehura, prijeloma kostiju i zatajenja srca), potrebno je pažljivo razmotriti ravnotežu između koristi i rizika kako prije, tako i tijekom liječenja starijih bolesnika.

Karcinom mokraćnog mjehura

U meta-analizi kontroliranih kliničkih ispitivanja, slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura češće su zabilježeni u skupinama koje su primale pioglitazon (19 slučajeva na 12 506 bolesnika, 0,15%) nego u kontrolnim skupinama (7 slučajeva na 10 212 bolesnika, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, p=0,029). Nakon isključenja bolesnika koji su u vrijeme dijagnosticiranja karcinoma mokraćnog mjehura bili izloženi ispitivanom lijeku kraće od godinu dana, u skupinama koje su primale pioglitazon bilo je 7 slučajeva (0,06%), a u kontrolnim skupinama 2 slučaja (0,02%). Epidemiološka ispitivanja također su ukazala na malo povećan rizik od karcinoma mokraćnog mjehura u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih pioglitazonom, iako statistički značajno povećan rizik nije zabilježen u svim ispitivanjima.

Prije početka liječenja pioglitazonom treba procijeniti čimbenike rizika za karcinom mokraćnog mjehura (rizici uključuju dob, pušenje, profesionalnu izloženost nekim tvarima ili kemoterapeuticima, npr. ciklofosfamidu ili prethodnu radioterapiju u području zdjelice). Svaku makrohaturiju treba obraditi prije početka liječenja pioglitazonom.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako tijekom liječenja primijete makrohaturiju ili druge simptome kao što su dizurija ili urgencija.

Praćenje funkcije jetre

Nakon stavljanja pioglitazona u promet zabilježeni su rijetki slučajevi povišenja jetrenih enzima i poremećaja hepatocelularne funkcije (vidjeti dio 4.8). Iako su u vrlo rijetkim slučajevima zabilježeni smrtni ishodi, uzročno-posljedični odnos nije bio ustanovljen.

Stoga se u bolesnika liječenih lijekom Competact preporučuje povremeno kontrolirati jetrene enzime. Jetrene enzime treba provjeriti u svih bolesnika prije početka liječenja lijekom Competact. Terapija lijekom Competact ne smije se započeti u bolesnika s povišenim razinama jetrenih enzima (ALT povišena više od 2,5 puta iznad gornje granice normale) ili nekim drugim dokazom bolesti jetre.

Nakon početka terapije lijekom Competact preporučuje se povremeno određivati jetrene enzime na temelju kliničke procjene. Ako se tijekom terapije lijekom Competact vrijednosti ALT povise na vrijednosti koje su 3 puta više od gornje granice normale, razine jetrenih enzima treba čim prije ponovno provjeriti. Ako razine ALT ostanu povišene više od 3 puta iznad gornje granice normale, terapiju treba prekinuti. Ako bolesnik razvije simptome koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, što može uključivati mučninu, povraćanje, umor, anoreksiju i/ili tamnu boju mokraće, potrebno je provjeriti jetrene enzime. Odluku o nastavku liječenja lijekom Competact treba donijeti na temelju kliničke procjene i ovisno o laboratorijskim nalazima. Ako postoji žutica, primjenu lijeka treba prekinuti.

Povećanje tjelesne težine

Kliničkim ispitivanjima pioglitazona dokazalo se da je povećanje tjelesne težine povezano s dozom, što može biti posljedica nakupljanja masnog tkiva, a u nekim je slučajevima povezano sa zadržavanjem tekućine. U nekim slučajevima povećanje tjelesne težine može biti simptom zatajenja srca pa se tjelesna težina mora pažljivo pratiti.

Hematologija

Tijekom terapije pioglitazonom došlo je do malog smanjenja prosječne vrijednosti hemoglobina (relativno smanjenje za 4%) i hematokrita (relativno smanjenje za 4,1%), sukladno hemodiluciji. Slične promjene opažene su u bolesnika liječenih metforminom (relativno smanjenje hemoglobina za 3-4% i hematokrita za 3,6-4,1%) u usporednim kontroliranim ispitivanjima s pioglitazonom.

Hipoglikemija

U bolesnika koji u sklopu dvostruke peroralne terapije primaju pioglitazon sa sulfonilurejom može postojati rizik od hipoglikemije povezane s dozom pa može biti potrebno sniziti dozu sulfonilureje.

Poremećaji oka

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, kod uzimanja tiazolidindiona, uključujući pioglitazon, zabilježeni su slučajevi novonastalog dijabetičkog makularnog edema sa smanjenjem oštrine vida. Mnogi od tih bolesnika istodobno su prijavili periferne edeme. Nije jasno postoji li izravna veza između pioglitazona i makularnog edema, ali liječnici trebaju imati na umu mogućnost makularnog edema ako bolesnici prijave pogoršanje oštrine vida; potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika na odgovarajući oftalmološki pregled.

Operacija

Budući da Competact sadrži metformin hidroklorid, njegovu primjenu treba prekinuti u vrijeme kirurških zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Primjena kontrastnih sredstava s jodom

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu Competact treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.

Sindrom policističnih jajnika

Zbog posljedičnog pojačanja djelovanja inzulina, liječenje pioglitazonom u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika može rezultirati ponovnom uspostavom ovulacije. U tih bolesnica može postojati rizik od trudnoće. Bolesnice moraju znati da postoji rizik od trudnoće i liječenje treba prekinuti ako bolesnica želi zatrudnjeti ili ako nastupi trudnoća (vidjeti dio 4.6).

Ostalo

Povećana incidencija prijeloma kostiju u žena opažena je u analizi objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojava u randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8).

Izračunata incidencija prijeloma iznosila je 1,9 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih pioglitazonom i 1,1 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih usporednim lijekom. Opaženo povećanje rizika od prijeloma u žena u ovom sklopu podataka o pioglitazonu stoga iznosi 0,8 prijeloma na 100 bolesnik-godina primjene.

Neka epidemiološka ispitivanja ukazuju na jednako povećni rizik od lomova i kod muškaraca i kod žena.

Rizik od prijeloma treba uzeti u obzir kod dugotrajnog liječenja bolesnika pioglitazonom (vidjeti dio 4.8).

Pioglitazon treba primjenjivati s oprezom tijekom istodobne primjene inhibitora (npr. gemfibrozil) ili induktora (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8. Potrebne su pažljive kontrole glikemije. Treba razmotriti prilagodbu doze pioglitazona unutar preporučenog doziranja ili promjenu terapije šećerne bolesti (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija lijeka Competact. Sljedeće tvrdnje donose informacije dostupne za pojedine djelatne tvari (pioglitazon i metformin).

Metformin

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena Competact se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s Competact, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Kationski lijekovi koji se eliminiraju tubularnom sekrecijom u bubrezima (npr. cimetidin) mogu stupiti u interakciju s metforminom zbog kompeticije za zajedničke sustave tubularnog transporta u bubrezima. Ispitivanje provedeno u sedam normalnih zdravih dragovoljaca pokazalo je da je cimetidin, primijenjen u dozi od 400 mg dvaput na dan, povećao sistemska izloženost (AUC) metforminu za 50% i C_{max} metformina za 81%. Potrebne su pažljive kontrole glikemije te razmotriti prilagodbu doze unutar preporučenog raspona doza i promjenu liječenja šećerne bolesti kad se istovremeno primjenjuju kationski lijekovi koji se eliminiraju tubularnom sekrecijom u bubrezima.

Pioglitazon

Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) rezultira trostrukim porastom AUC-a pioglitazona. Budući da postoji povećana mogućnost nuspojava povezanih s dozom, možda će trebati sniziti dozu pioglitazona kod istovremene primjene gemfibrozila. Potrebne su pažljive kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4). Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) dovodi do sniženja AUC-a pioglitazona za 54%. Dozu pioglitazona možda će trebati povisiti kod istovremene primjene rifampicina. Potrebne su pažljive kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4).

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemski ili lokalno), beta-2-agonisti i diuretici imaju intrinzično hiperglikemijsko djelovanje. Bolesnika treba o tome obavijestiti i češće pratiti glukozu u krvi, osobito na početku liječenja. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemika treba prilagoditi tijekom terapije i nakon prestanka terapije tim drugim lijekom.

ACE-inhibitori mogu sniziti razinu glukoze u krvi. Ako je potrebno, dozu antihiperglikemijskog lijeka treba prilagoditi tijekom terapije i nakon prestanka terapije tim drugim lijekom.

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važne učinke na farmakokinetiku i farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenpropukumona i metformina. Ispitivanja na ljudima sugeriraju da nema indukcije glavnih inducibilnih citokroma P450, 1A, 2C8/9 i 3A4. *In vitro* ispitivanja pokazala su da nema inhibicije niti jedne podvrste citokroma P450. Ne očekuju se interakcije s tvarima koje ti enzimi metaboliziraju, npr. oralnim kontraceptivima, ciklosporinom, blokatorima kalcijevih kanala i inhibitorima reduktaze HMGC_oA.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nema dostupnih prekliničkih ili kliničkih podataka o izloženosti lijeku Competact tijekom trudnoće ili dojenja.

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Competact se ne preporučuje u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako bolesnica želi zatrudnjeti, liječenje lijekom Competact treba prekinuti.

Trudnoća

Rizik povezan s pioglitazonom

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pioglitazona u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, ali opažena je fetotoksičnost povezana s farmakološkim djelovanjem (vidjeti dio 5.3).

Rizik povezan s metforminom

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke. Mala klinička ispitivanja nisu pokazala da metformin ima malformacijske učinke.

Competact se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako nastupi trudnoća, liječenje lijekom Competact treba prekinuti.

Dojenje

Pokazalo se da su i pioglitazon i metformin prisutni u mlijeku ženki štakora tijekom laktacije. Nije poznato bi li dojenje dovelo do izloženosti dojenčeta ovom lijeku pa se stoga Competact ne smije primjenjivati u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima utjecaja pioglitazona na plodnost u životinja nije bilo učinka na kopulaciju, oplodnju i indeks plodnosti.

Metformin nije utjecao na plodnost u mužjaka i ženki štakora kad se primjenjivao u dozama od čak 600 mg/kg na dan, što približno odgovara trostrukoj maksimalnoj dnevnoj dozi u ljudi na temelju usporedbe površine tijela.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Competact ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnici koji imaju poremećaj vida trebaju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja provedena su s tabletama Competact i istovremeno primijenjenima pioglitazonom i metforminom (vidjeti dio 5.1). Na početku liječenja mogu se javiti bol u trbuhu, proljev, gubitak apetita, mučnina i povraćanje. Te su reakcije vrlo česte, ali u većini slučajeva spontano prestaju. Laktacidoza je ozbiljna reakcija koja može nastati vrlo rijetko (< 1/10 000) (vidjeti dio 4.4), a druge reakcije kao što su prijelomi kostiju, povećanje tjelesne težine i edemi mogu nastati često (≥ 1/100 do < 1/10) (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u dvostruko slijepim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su niže prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Njihova je učestalost definirana na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U klasifikaciji organskih sustava nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema sve manjoj incidenciji i padajućoj ozbiljnosti.

Nuspojava	Učestalost nuspojave		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
Infekcije i infestacije			
infekcija gornjih dišnih puteva	često		često
sinusitis	manje često		manje često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
rak mokraćnog mjehura	manje često		manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
anemija			često
Poremećaji imunološkog sustava			
preosjetljivost i alergijske reakcije ¹	nepoznato		nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane			
snižena apsorpcija vitamina B12 ²		vrlo rijetko	vrlo rijetko
laktacidoza		vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava			
hipoestezija	često		često
nesanica	manje često		manje često
glavobolja			često
poremećaj osjeta okusa		često	često
Poremećaji oka			
poremećaj vida ³	često		često
makularni edem	nepoznato		nepoznato
Poremećaji probavnog sustava⁴			
bol u trbuhu		vrlo često	vrlo često
proljev		vrlo često	vrlo često
nadutost			manje često
gubitak apetita		vrlo često	vrlo često
mučnina		vrlo često	vrlo često

Nuspojava	Učestalost nuspojave		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
povraćanje		vrlo često	vrlo često
Poremećaji jetre i žuči			
hepatitis ⁵		nepoznato	nepoznato
Poremećai kože i potkožnog tkiva			
eritem		vrlo rijetko	vrlo rijetko
pruritis		vrlo rijetko	vrlo rijetko
urtikarija		vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Prijelomi kostiju ⁶	često		često
artralgija			često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
hematurija			često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			
erektilna disfunkcija			često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
edemi ⁷			često
Pretrage			
povećana tjelesna težina ⁸	često		često
povišena alanin aminotransferaza ⁹	nepoznato		nepoznato
poremećeni testovi jetrene funkcije ⁵		nepoznato	nepoznato

Opis odabranih nuspojave

¹ Nakon stavljanja lijeka na tržište, kod bolesnika liječenih pioglitazonom prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti. Ove reakcije uključuju anafilaksiju, angioedem i urtikariju.

² Dugotrajno liječenje metforminom povezano je sa smanjenom apsorpcijom vitamina B₁₂ uz sniženje njegove razine u serumu. Potrebno je uzeti u obzir tu etiologiju ako bolesnik razvije megaloblastičnu anemiju.

³ Poremećaj vida zabilježen je uglavnom na početku liječenja i povezan je s promjenama glukoze u krvi zbog privremene promjene turgidnosti i indeksa refrakcije leće.

⁴ Poremećaji probavnog sustava češće nastaju u početku liječenja i u većine se slučajeva spontano povlače.

⁵ Izolirani slučajevi: poremećaji testova jetrene funkcije ili hepatitis koji se povlači nakon prestanka primjene metformina.

⁶ Provedena je analiza objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojavi u randomiziranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima kontroliranim komparatorom u više od 8100 bolesnika liječenih pioglitazonom i 7400 bolesnika liječenih komparatorima u trajanju do najviše 3,5 godine. Veća stopa prijeloma bila je primijećena u žena koje su uzimale pioglitazon (2,6%) u usporedbi s onima koje su uzimale komparator (1,7%). Nije opaženo povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) u usporedbi s komparatorom (1,5%).

U ispitivanju PROactive u trajanju od 3,5 godine, 44 od 870 (5,1%; 1,0 prijeloma na 100 bolesnik-godina) žena liječenih pioglitazonom imalo je prijelom u usporedbi s 23 od 905 (2,5%; 0,5 prijeloma na 100 bolesnik-godina) žena liječenih komparatorom. Opaženo povećanje rizika od prijeloma kosti u žena koje su u ovom ispitivanju uzimale pioglitazon stoga je iznosilo 0,5 prijeloma na 100 bolesnik-godina primjene. Nije opaženo povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih

pioglitazonom (1,7%) u usporedbi s komparatorom (2,1%). Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su prijelomi kostiju i kod muških i kod ženskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

⁷ U ispitivanjima kontroliranim aktivnim komparatorom, edemi su zabilježeni u 6,3% bolesnika liječenih metforminom i pioglitazonom, dok je dodavanje sulfonilureje terapiji metforminom rezultiralo edemima u 2,2% bolesnika. Edemi su u zabilježenim slučajevima bili blagi do umjereni i obično nisu zahtijevali prekid liječenja.

⁸ U ispitivanjima kontroliranim aktivnim komparatorom, prosječno povećanje tjelesne težine monoterapijom pioglitazonom iznosilo je 2-3 kg tijekom jedne godine. U kombiniranim ispitivanjima dodavanje pioglitazona metforminu rezultiralo je prosječnim povećanjem tjelesne težine tijekom jedne godine za 1,5 kg.

⁹ U kliničkim ispitivanjima pioglitazona, incidencija povišenja ALT-a više od tri puta iznad gornje granice normale bilo je jednako često kao uz placebo, ali manje često nego u skupinama koje su kao komparator primale metformin ili sulfonilureju. Prosječne razine jetrenih enzima opadale su s trajanjem liječenja pioglitazonom.

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, zabilježena incidencija zatajenja srca u skupinama liječenima pioglitazonom bila je jednaka kao i u skupinama koje su primale placebo, metformin ili sulfonilureju, ali bilo je češće u kombiniranoj terapiji s inzulinom. U ispitivanju ishoda u bolesnika s postojećom teškom makrovaskularnom bolešću, incidencija ozbiljnog zatajenja srca bila je 1,6% viša uz pioglitazon nego uz placebo kad je pioglitazon pridodan terapiji koja je uključivala inzulin. Međutim, to nije povećalo smrtnost u ovom ispitivanju. U ovom ispitivanju, u bolesnika koji su primali pioglitazon i inzulin zabilježen je veći postotak bolesnika sa zatajenjem srca u skupini bolesnika u dobi od ≥ 65 godina u odnosu na one mlađe od 65 godina (9,7% u odnosu na 4,0%). U bolesnika na inzulinu bez pioglitazona, incidencija srčanog zatajenja srca bila je 8,2% kod osoba u dobi ≥ 65 godina, u odnosu na 4,0% u bolesnika mlađih od 65 godina. Zatajenje srca uz primjenu pioglitazona zabilježeno je nakon stavljanja lijeka u promet, i bilo je češće kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim su ispitivanjima bolesnici uzimali pioglitazon u dozama koje su bile više od najviše preporučene doze od 45 mg na dan. Najviša zabilježena doza od 120 mg na dan tijekom četiri dana, potom 180 mg na dan tijekom sedam dana, nije bila povezana ni sa kakvim simptomima.

Teško predoziranje metforminom (ili istovremeno prisutnim rizikom od laktacidoze) može dovesti do laktacidoze, koja je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici.

Najučinkovitiji način uklanjanja laktata i metformina je hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za primjenu kod šećerne bolesti, kombinirani peroralni lijekovi za sniženje glukoze u krvi. ATK oznaka: A10BD05.

Competact je kombinacija dvije antihyperglikemijske djelatne tvari s komplementarnim mehanizmom djelovanja koje poboljšavaju kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: pioglitazonom iz klase tiazolidindiona i metforminkloridom iz klase bigvanida. Tiazolidindioni primarno djeluju tako da smanjuju inzulinsku rezistenciju, a bigvanidi tako da smanjuju endogenu proizvodnju glukoze u jetri.

Kombinacija pioglitazona i metformina

Fiksna kombinacija pioglitazona u dozi od 15 mg i metformina u dozi od 850 mg dvaput na dan u tableti (N=201), pioglitazon u dozi od 15 mg dvaput na dan (N=189) i metformin u dozi od 850 mg dvaput na dan (N=210) ispitana je u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju na usporednim skupinama bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i prosječnim početnim HbA_{1c} od 9,5%. Prethodna primjena antidijabetičkih lijekova bila je prekinuta tijekom 12 tjedana prije početnih mjerenja. Nakon 24 tjedna liječenja, primarni ishod bila je prosječna promjena u odnosu na početnu vrijednost HbA_{1c} i iznosila je -1,83% u skupini koja je primala kombinaciju nasuprot -0,96% u skupini koja je primala pioglitazon ($p < 0,0001$) i -0,99% u skupini koja je primala metformin ($p < 0,0001$).

Sigurnosni profil opažen u ovom ispitivanju odgovarao je poznatim nuspojavama pojedinačnih lijekova i nije ukazivao na nove probleme u sigurnosti primjene.

Pioglitazon

Učinci pioglitazona mogu biti posredovani smanjenjem inzulinske rezistencije. Čini se da pioglitazon djeluje putem aktivacije posebnih jezgrinih receptora (receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama) što u životinja dovodi do pojačane osjetljivosti jetre, masnog tkiva i stanica skeletnih mišića na inzulin. Pokazalo se da liječenje pioglitazonom smanjuje proizvodnju glukoze u jetri i povećava raspoloživost glukoze na periferiji u slučaju inzulinske rezistencije.

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 poboljšana je kontrola glikemije natašte i nakon obroka. Poboljšana kontrola glikemije povezana je sa smanjenjem koncentracije inzulina u plazmi natašte i nakon obroka. Kliničko ispitivanje pioglitazona u usporedbi s gliklazidom u obliku monoterapije bilo je produženo na dvije godine kako bi se procijenilo vrijeme do neuspjeha liječenja (definirano kao vrijednosti HbA_{1c} $\geq 8,0\%$ nakon prvih šest mjeseci terapije). Kaplan-Meierova analiza pokazala je kraće vrijeme do neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih gliklazidom u usporedbi s onima liječenima pioglitazonom. Nakon dvije godine, kontrola glikemije (definirane kao HbA_{1c} $< 8,0\%$) bila je održana u 69% bolesnika liječenih pioglitazonom u usporedbi s 50% bolesnika liječenih gliklazidom. U dvogodišnjem ispitivanju kombinirane terapije u kojem se pioglitazon uspoređivao s gliklazidom nakon dodavanja metforminu, kontrola glikemije mjerena kao prosječna promjena HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost bila je slična u obje terapijske skupine nakon jedne godine. Postotak pogoršanja vrijednosti HbA_{1c} tijekom druge godine bio je manji uz pioglitazon nego uz gliklazid.

U placebom kontroliranom ispitivanju, bolesnici s neodgovarajućom kontrolom glikemije unatoč tromjesečnom razdoblju optimizacije inzulina bili su randomizirani u skupinu koja je primala pioglitazon i skupinu koja je primala placebo tijekom 12 mjeseci. Bolesnici koji su primali pioglitazon imali su prosječno sniženje vrijednosti HbA_{1c} za 0,45% u usporedbi s onima koji su nastavili uzimati samo inzulin i doza inzulina bila je snižena u skupini liječenoj pioglitazonom.

Analiza HOMA pokazala je da pioglitazon poboljšava funkciju beta stanica, kao i da povećava osjetljivost na inzulin. Klinička ispitivanja u trajanju od dvije godine pokazala su održanje tog učinka.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine, pioglitazon je dosljedno izazivao statistički značajno sniženje omjera albumina i kreatinina u usporedbi s početnim vrijednostima.

Učinak pioglitazona (monoterapija dozom od 45 mg naspram placebo) proučen je u malom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana u osoba sa šećernom bolešću tipa 2. Pioglitazon je bio povezan sa značajnim povećanjem tjelesne težine. Visceralno masno tkivo bilo je značajno smanjeno, dok se ekstraabdominalno masno tkivo povećalo. Slične promjene u raspodjeli masnog tkiva u bolesnika koji su uzimali pioglitazon bile su praćene poboljšanom osjetljivošću na inzulin. U većini kliničkih ispitivanja opaženo je sniženje ukupnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u plazmi te povišenje

razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, uz malo, ali ne i klinički značajno povišenje razine LDL-kolesterola. U kliničkim ispitivanjima u trajanju do dvije godine, pioglitazon je snizio ukupne trigliceride i slobodne masne kiseline u plazmi i povišio razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, metforminom i gliklazidom. Pioglitazon nije uzrokovao statistički značajna povišenja razine LDL-kolesterola u usporedbi s placebom, dok su sniženja bila opažena uz metformin i gliklazid. U ispitivanju u trajanju od 20 tjedana, pioglitazon je uz sniženje triglicerida natašte snizio i postprandijalnu hipertrigliceridemiju djelujući i na apsorbirane trigliceride i na one sintetizirane u jetri. Ovi učinci nisu ovisili o učincima pioglitazona na glikemiju i bili su statistički značajno različiti u odnosu na glibenklamid.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnog ishoda, 5238 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i velikim makrovaskularnim bolestima bilo je randomizirano u skupinu koja je primala pioglitazon i skupinu koja je primala placebo uz postojeću antidijabetičku i kardiovaskularnu terapiju, u trajanju do 3,5 godine. Prosječna dob ispitivane populacije bila je 62 godine; prosječno trajanje šećerne bolesti bilo je 9,5 godina. Približno je jedna trećina bolesnika primala inzulin u kombinaciji s metforminom i/ili sulfonilurejom. Bolesnici pogodni za uključivanje u ispitivanje trebali su imati jedan od sljedećih kriterija: infarkt miokarda, moždani udar, perkutanu srčanu intervenciju ili premosnicu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, bolest koronarnih arterija ili opstruktivnu bolest perifernih arterija. Gotovo je polovica bolesnika prethodno imala infarkt miokarda, a približno 20% bolesnika je imalo moždani udar. Približno polovica ispitivane populacije imala je najmanje dva kardiovaskularna kriterija za uključivanje u ispitivanje. Gotovo su svi ispitanici (95%) uzimali kardiovaskularne lijekove (beta blokatore, ACE inhibitore, antagoniste angiotenzina II, blokatore kalcijevih kanala, nitrate, diuretike, aspirin, statine, fibrate).

Iako studija nije uspjela u pogledu njene primarne mjere ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od mortaliteta svih uzroka; ne-fatalnog infarkta miokarda, moždanog udara, akutnog koronarnog sindroma, amputacije noge, koronarne revaskularizacije i revaskularizacije noge, rezultati ukazuju da nema kardiovaskularne opasnosti pri dugotrajnoj primjeni pioglitazona. Ipak, incidencija edema, porasta tjelesne težine i zatajenja srca je bila povećana. Nije primijećeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca.

Metformin

Metformin je bigvanid s antihyperglikemijskim učincima koji snizuje kako bazalnu, tako i postprandijalnu razinu glukoze u plazmi. Ne potiče izlučivanje inzulina i stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- smanjenjem sinteze glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize
- u mišićima, umjerenim povećavanjem osjetljivosti na inzulin, poboljšava periferni unos i iskorištenje glukoze
- usporavanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metformin potiče sintezu unutarstaničnog glikogena djelujući na glikogen sintetazu. Metformin povećava transportni kapacitet nekih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT-1 i GLUT-4).

Metformin u ljudi ima povoljne učinke na metabolizam lipida, neovisno o njegovom djelovanju na glikemiju. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg i dugog trajanja pokazalo se da metformin pri terapijskim dozama snizuje razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i triglicerida.

Prospektivno randomizirano (UKPDS) ispitivanje ustanovilo je dugotrajnu korist intenzivne kontrole glukoze u krvi kod šećerne bolesti tipa 2. Analiza rezultata za bolesnike s prekomjernom tjelesnom težinom koji su nakon neuspjeha liječenja samo dijetom bili liječeni metforminom pokazala je:

- značajno sniženje apsolutnog rizika za sve komplikacije šećerne bolesti u skupini koja je primala metformin (29,8 događaja na 1000 bolesničkih godina) u odnosu na skupinu liječenu samo dijetom (43,3 događaja na 1000 bolesničkih godina), $p=0,0023$, i kombinirane skupine na sulfonilureji i inzulinskoj monoterapiji (40,1 događaja na 1000 bolesničkih godina), $p=0,0034$
- značajno sniženje apsolutnog rizika svih uzroka smrtnosti povezanih sa šećernom bolešću: metformin sa 7,5 događaja na 1000 bolesničkih godina, samo dijeta s 12,7 događaja na 1000 bolesničkih godina, $p=0,017$
- značajno sniženje apsolutnog rizika ukupne smrtnosti: metformin s 13,5 događaja na 1000 bolesničkih godina u odnosu na samo dijetu s 20,6 događaja na 1000 bolesničkih godina ($p=0,011$), i kombinirane skupine na sulfonilureji i inzulinskoj monoterapiji s 18,9 događaja na 1000 bolesničkih godina ($p=0,021$)
- značajno sniženje rizika od infarkta miokarda: metformin s 11 događaja na 1000 bolesničkih godina, samo dijeta s 18 događaja na 1000 bolesničkih godina, ($p=0,01$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Competact u svim podskupinama pedijatrijske populacije u tipu 2 šećerne bolesti. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Competact

Ispitivanja bioekvivalencije u zdravih dobrovoljaca pokazala su da je Competact bioekvivalentan primjeni pioglitazona i metformina kad se daju kao zasebne tablete.

Hrana nije utjecala na AUC i C_{max} pioglitazona kad se Competact primijenio u zdravih dobrovoljaca. Međutim, AUC i C_{max} metformina su u sitom stanju bili niži (13% odnosno 28%). Hrana je produljila T_{max} pioglitazona za približno 1,9 sati, a metformina za 0,8 sati.

Sljedeće tvrdnje odnose se na farmakokinetička svojstva pojedine djelatne tvari u lijeku Competact.

Pioglitazon

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, pioglitazon se brzo apsorbira, a vršne koncentracije neizmijenjenog pioglitazona u plazmi obično se postižu 2 sata nakon primjene. Proporcionalno povišenje koncentracije u plazmi bilo je primijećeno kod doza od 2 mg do 60 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4–7 dana doziranja. Ponovljene doze ne rezultiraju nakupljanjem glavnog spoja ili metabolita. Uzimanje hrane ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost veća je od 80%.

Distribucija

Procijenjeni volumen raspodjele u ljudi je 0,25 l/kg.

Pioglitazon i svi djelatni metaboliti uglavnom su vezani za proteine plazme (>99%).

Biotransformacija

Pioglitazon se opsežno metabolizira u jetri hidroksilacijom alifatskih metilenskih skupina. To se pretežno događa putem citokroma P450 2C8, iako i drugi izoenzimi mogu biti uključeni u manjem stupnju. Tri od šest identificiranih metabolita su aktivni (M-II, M-III i M-IV). Kad se uzmu u obzir aktivnost, koncentracije i vezanje za proteine, pioglitazon i metabolit M-III jednako pridonose djelotvornosti. Na temelju toga, doprinos metabolita M-IV djelotvornosti približno je trostruko veći od doprinosa pioglitazona, dok je relativna djelotvornost M-II minimalna.

In vitro ispitivanja nisu dokazala da pioglitazon inhibira ijedan podtip citokroma P450. Nema indukcije glavnih inducibilnih izoenzima P450 1A, 2C8/9 i 3A4 u čovjeka.

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema važnih učinaka niti na farmakokinetiku niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenoprokumona i metformina. Zabilježeno je da istovremena primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) povisuje, a s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) snižava koncentracije pioglitazona u plazmi (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog pioglitazona u čovjeka, označeni lijek većim se dijelom otkrio u stolici (55%) i u manjoj mjeri u mokraći (45%). U životinja se samo mala količina neizmijenjenog pioglitazona može otkriti u mokraći ili izmetu. Prosječni poluvijek eliminacije neizmijenjenog pioglitazona iz plazme u čovjeka iznosi 5 do 6 sati, a za njegove djelatne metabolite ukupno 16 do 23 sata.

Stariji bolesnici

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi od 65 ili više godina slična je onoj u mladih osoba.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, koncentracije pioglitazona i njegovih metabolita u plazmi niže su od onih opaženih u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, ali oralni klirens prekursora je sličan. Stoga je koncentracija slobodnog (nevezanog) pioglitazona neizmijenjena.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Ukupna koncentracija pioglitazona u plazmi nije izmijenjena, ali volumen raspodjele je povećan. Intrinzički klirens stoga je smanjen, a povezan je s većim udjelom nevezanog pioglitazona.

Metformin

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene metformin postiže t_{max} za 2,5 h. Apsolutna bioraspodjelivost tablete metformina od 500 mg približno je 50-60% u zdravih ispitanika. Nakon peroralne doze, neapsorbirani udio otkriven u stolici iznosio je 20-30%.

Apsorpcija metformina nakon peroralne primjene podložna je zasićenju i nije potpuna. Pretpostavlja se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearna. Kod uobičajenih doza metformina i rasporeda doziranja, dinamička ravnoteža koncentracije u plazmi postiže se u roku od 24-48 sati i općenito je manja od 1 $\mu\text{g/ml}$. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalne razine metformina u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 4 $\mu\text{g/ml}$, čak i kod najviših doza.

Hrana smanjuje opseg i blago usporava apsorpciju metformina. Nakon primjene doze od 850 mg, opažena je 40% niža vršna koncentracija u plazmi, 25% smanjeni AUC i za 35 minuta produženo vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi. Klinički značaj tog sniženja nije poznat.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme je zanemarivo. Dio metformina ulazi u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi niža je od vršne vrijednosti u plazmi i nastaje u približno isto vrijeme. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak raspodjele. Raspon prosječnog V_d bio je između 63 l i 276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje neizmijenjen u mokraći. U ljudi nisu pronađeni metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je >400 ml/min, što pokazuje da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze, prividni terminalni poluvijek eliminacije

iz tijela je približno 6,5 sati. Kad je funkcija bubrega oštećena, bubrežni klirens je snižen proporcionalno klirensu kreatinina i stoga je poluvijek eliminacije produljen, što dovodi do povišenja razine metformina u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kombinacije lijekova u lijeku Competact. Sljedeći podaci su rezultati ispitivanja provedenih posebno s pioglitazonom i posebno s metforminom.

Pioglitazon

U toksikološkim su ispitivanjima dosljedno opažene ekspanzija volumena plazme sa hemodilucijom, anemija i reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca nakon ponovljenog doziranja u miševa, štakora, pasa i majmuna. Osim toga, primijećeno je povećano odlaganje i infiltracija masti. Ovi su nalazi opaženi u svih životinjskih vrsta kod koncentracije u plazmi koja je ≤ 4 puta veća od izloženosti kod kliničke primjene. U ispitivanjima pioglitazona na životinjama opaženo je ograničenje fetalnog rasta. To se pripisalo djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećanje inzulinske rezistencije koja nastaje tijekom trudnoće te tako smanjuje dostupnost metaboličkih supstrata potrebnih za rast fetusa.

Pioglitazon nije pokazao genotoksični potencijal u sveobuhvatnoj bateriji *in vivo* i *in vitro* testova genotoksičnosti. Povećana incidencija hiperplazije (mužjaci i ženke) i tumora (mužjaci) epitela mokraćnog mjehura opažena je u štakora liječenih pioglitazonom u razdoblju do 2 godine.

Pretpostavilo se da je stvaranje i prisutnost mokraćnih kamenaca s posljedičnom iritacijom i hiperplazijom mehanička osnova za opaženi tumorogeni odgovor u mužjaka štakora. Mehanističko ispitivanje u trajanju od 24 mjeseca u mužjaka štakora pokazalo je da je primjena pioglitazona rezultirala povećanom incidencijom hiperplastičkih promjena u mokraćnom mjehuru. Zakiseljavanje prehranom značajno je smanjilo incidenciju, ali nije i spriječilo nastanak tumora. Prisutnost mikrokristala pogoršala je hiperplastički odgovor, ali nije se smatrala primarnim uzrokom hiperplastičnih promjena. Važnost ovih tumorogenih nalaza u mužjaka štakora za ljude ne može se isključiti.

Niti u ženki niti u mužjaka miša nije bilo tumorogenog odgovora. Hiperplazija mokraćnog mjehura nije opažena u pasa ili majmuna liječenih pioglitazonom do 12 mjeseci.

U životinjskom modelu obiteljske adenomatozne polipoze (FAP), liječenje s druga dva tiazolidindiona je povećalo brojnost tumora u debelom crijevu. Važnost ovog nalaza nije poznata.

Metformin

Neklinički podaci za metformin ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
povidon (K30)
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat

Film ovojnica
hipromeloza
makrogol 8000
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri.

Pakiranja od 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180.

Višestruko pakiranje od 196 (2 pakiranja od 98) tableta i aluminij/aluminij perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze u pakiranju od 60 x 1 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.07.2006.

Datum posljednje obnove: 25.04.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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
Španjolska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim nadopunama objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će edukacijski materijal namijenjen svim liječnicima koji će propisivati/primjenjivati pioglitazon. Prije distribucije vodiča za propisivanje lijeka u svakoj zemlji Članici, nositelj odobrenja dogovara s nacionalnim nadležnim tijelom sadržaj i oblik edukacijskog materijala, zajedno s komunikacijskim planom, s nacionalnim nadležnim tijelom.

- Svrha ovog edukacijskog materijala jest povisiti svijest o važnosti utvrđenih rizika od karcinoma mokraćnog mjehura i zatajenja srca te opće preporuke namijenjene optimizaciji raspona koristi u odnosu na rizik na razini bolesnika.
- Edukacijski materijal za liječnike treba sadržavati: Sažetak opisa svojstava lijeka, Uputu o lijeku i Vodič za propisivanje lijeka.

Vodič za propisivanje lijeka ističe sljedeće:

- Kriterije za odabir bolesnika uključujući to da se pioglitazon ne smije primjenjivati kao prva linija terapije i naglašavajući potrebu za redovitim provjerama koristi od liječenja.
- Rizik od karcinoma mokraćnog mjehura i odgovarajuće savjete o smanjivanju rizika.
- Rizik od zatajenja srca i odgovarajuće savjete o smanjivanju rizika na najnižu mjeru.
- Oprez kod primjene u starijih s obzirom na rizike povezane s dobi (osobito karcinom mokraćnog mjehura, prijelome i zatajenje srca).

DODATAK III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**KUTIJA (S PLAVIM OKVIROM)
(ISKLJUČUJUĆI VIŠESTRUKA PAKIRANJA)**

1. NAZIV LIJEKA

Competact 15 mg/850 mg filmom obložene tablete
pioglitazon/metforminklorid

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete.

14 tableta
28 tableta
30 tableta
50 tableta
56 tableta
60 tableta
90 tableta
98 tableta
112 tableta
180 tableta
60 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Competact 15 mg/850 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**UNUTARNJA KUTIJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)
SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA (98 TABLETA)**

1. NAZIV LIJEKA

Competact 15 mg/850 mg filmom obložene tablete
pioglitazon/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete.

98 tableta

Sastavni dio višestrukog pakiranja koje se sastoji od 2 pakiranja, od kojih svako sadrži 98 filmom obloženih tableta.

Pojedinačne kutije ne smiju se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/354/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Competact 15 mg/850 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VANJSKA NALJEPNICA (S PLAVIM OKVIROM)
SAMO VIŠESTRUKO PAKIRANJE (2 x 98 TABLETA)**

1. NAZIV LIJEKA

Competact 15 mg/850 mg filmom obložene tablete
pioglitazon/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 196 (2 pakiranja od 98) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Competact 15 mg/850 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Competact 15 mg/850 mg tablete
pioglitazon/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

ZA KALENDARSKA PAKIRANJA:

blister sa 7 tableta

blister sa 14 tableta

pon.	pon. 1	pon. 2
uto.	uto. 1	uto. 2
sri.	sri. 1	sri. 2
čet.	čet. 1	čet. 2
pet.	pet. 1	pet. 2
sub.	sub. 1	sub. 2
ned.	ned. 1	ned. 2

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Competact 15 mg/850 mg filmom obložene tablete pioglitazon/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Competact i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Competact
3. Kako uzimati Competact
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Competact
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Competact i za što se koristi

Competact sadrži pioglitazon i metformin. To je antidijabetički lijek koji se primjenjuje u odraslih za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (neovisne o inzulinu) kad liječenje samo metforminom nije dovoljno. Tip 2 šećerne bolesti obično nastaje u odrasloj dobi, osobito kao posljedica prekomjerne tjelesne težine i kad tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina (hormona koji kontrolira razinu šećera u krvi) ili ne može učinkovito iskoristiti inzulin koji proizvodi. Liječnik će kod Vas provjeriti djelovanje lijeka Competact 3 do 6 mjeseci nakon što ga počnete uzimati.

Competact pomaže kontrolirati razinu šećera u krvi kod šećerne bolesti tipa 2, tako što pomaže Vašem tijelu da bolje iskoristi inzulin koji se u tijelu proizvodi.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Competact

Nemojte uzimati Competact

- ako ste alergični na pioglitazon, metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate ili ste ranije imali zatajenje srca.
- ako ste nedavno imali srčani udar, imate teške smetnje cirkulacije uključujući šok ili poteškoće s disanjem.
- ako imate bolest jetre
- ako pijete pretjerane količine alkohola (svaki dan ili samo s vremena na vrijeme).
- ako imate nekontroliranu šećernu bolest uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti "Rizik od laktacidoze" niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris.
- ako imate ili ste imali karcinom mokraćnog mjehura.
- ako imate krv u mokraći, što Vaš liječnik nije provjerio.
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega.
- ako imate tešku infekciju ili ste dehidrirani.

- ako idete na određenu vrstu rendgenskog snimanja s ubrizgavanjem kontrastnog sredstva razgovarajte sa svojim liječnikom jer ćete morati prestati uzimati Competact na određeno vrijeme prije i nakon pregleda.
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Competact (također pogledajte dio 4).

- ako imate tegobe sa srcem. Neki bolesnici s dugotrajnom šećernom bolešću tipa 2 i srčanom bolešću ili prethodnim moždanim udarom koji su bili liječeni pioglitazonom zajedno s inzulinom razvili su zatajenje srca. Obavijestite svog liječnika čim prije ako osjetite znakove zatajenja srca kao što su neuobičajen nedostatak zraka ili brzo povećanje tjelesne težine ili lokalizirani otok (edem).
- ako zadržavate vodu (nakupljanje tekućine) ili imate tegobe s zatajenjem srca, osobito ako ste stariji od 75 godina. Također, morate reći liječniku ukoliko uzimate protuupalne lijekove jer oni također mogu uzrokovati zadržavanje tekućine i oticanje.
- ako imate posebni tip dijabetičke bolesti oka koja se zove makularni edem (oteknuće stražnjeg segmenta oka) razgovarajte sa svojim liječnikom ako primijetite bilo kakvu promjenu u svom vidu.
- ako imate ciste na jajnicima (sindrom policističnih jajnika). Mogućnost trudnoće može biti povećana zato što Vam se, dok uzimate Competact, može vratiti ovulacija. Ako se ovo odnosi na Vas, koristite odgovarajuću kontracepciju kako biste izbjegli neplaniranu trudnoću.
- ako imate tegobe s jetrom. Prije nego počnete uzimati Competact uzet će Vam uzorak krvi za provjeru funkcije jetre. Ova se pretraga treba redovito ponavljati. Obavijestite svog liječnika čim prije ako razvijete simptome koji ukazuju na tegobe s jetrom (poput neobjašnjive mučnine, povraćanja, boli u trbuhu, umora, gubitka apetita i/ili tamne mokraće), jer tada treba provjeriti funkciju jetre.

Može Vam se smanjiti i broj krvnih stanica (anemija).

Rizik od laktacidoze

Competact može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontroliranu šećernu bolest, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Competact ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Competact i odmah se obratite liječniku ili otidite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome.

Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Tijekom liječenja lijekom Competact, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Competact tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Competact.

Hipoglikemija

Ako uzimate Competact s drugim lijekovima za šećernu bolest, veća je vjerojatnost da će Vam šećer u krvi pasti na vrijednosti ispod normalne razine (hipoglikemija). Ako iskusite simptome hipoglikemije poput slabosti, omaglice, pojačanog znojenja, ubrzanih otkucaja srca, smetnji vida ili poteškoća u koncentraciji, morate uzeti malo šećera kako biste ponovno povećali svoju razinu šećera u krvi. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika za više informacija ako niste sigurni kako prepoznati to stanje. Preporučuje se da sa sobom uvijek nosite kocku šećera, bombone, kekse ili slatki voćni sok.

Prijelomi kostiju

Veći broj prijeloma opažen je u bolesnika, naročito u žena koje uzimaju pioglitazon. Liječnik koji Vas liječi zbog šećerne bolesti uzet će to u obzir.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Competact

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Competact prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Competact.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Competact. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- gemfibrozil (primjenjuje se za sniženje kolesterola)
- rifampicin (primjenjuje se za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija)
- cimetidin (primjenjuje se za smanjenje želučane kiseline)
- glukokortikoidi (primjenjuju se za liječenje upale)
- beta-2-agonisti (primjenjuju se za liječenje astme)
- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)

Competact s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate lijek Competact jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza").

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, morate o tome obavijestiti svog liječnika. Competact se ne preporučuje u trudnoći. Ako želite zatrudnjeti liječnik će Vam savjetovati da prestanete uzimati ovaj lijek.
- Nemojte uzimati Competact ako dojite ili planirate dojit (vidjeti prethodni tekst pod naslovom „Nemojte uzimati Competact“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek neće utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima, ali budite oprezni ako osjetite poremećaje vida.

3. Kako uzimati lijek Competact

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta dvaput na dan. Ako je potrebno, liječnik Vam može reći da uzmete i drugačiju dozu. Ako imate smanjenu funkciju bubrega liječnik Vam može propisati nižu dozu, koju ćete možda morati uzimati kao zasebne tablete pioglitazona i metformina.

Tablete trebate progutati uz čašu vode. Tablete možete uzeti uz obrok ili neposredno nakon obroka, jer to smanjuje mogućnost želučanih smetnji.

Ako se pridržavate posebne dijeta za šećernu bolest, nastavite s takvom prehranom dok uzimate Competact.

Tjelesnu težinu trebate provjeravati u redovitim vremenskim razmacima; ako Vam se težina poveća, obavijestite o tome svog liječnika.

Liječnik će Vam savjetovati da za vrijeme liječenja lijekom Competact povremeno napravite krvne pretrage, da bi se provjerilo je li funkcija jetre normalna. Najmanje jedanput godišnje (češće ako ste starije dobi ili imate tegobe s bubrežima) liječnik će provjeriti rade li Vaši bubrezi normalno.

Ako uzmete više lijeka Competact nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše tableta ili ako netko drugi ili dijete uzme Vaš lijek, odmah potražite savjet liječnika ili ljekarnika. Šećer u krvi bi Vam mogao pasti ispod normalne razine što se može normalizirati uzimanjem šećera. Preporučuje se da sa sobom uvijek nosite kocku šećera, bombone, kekse ili slatki voćni sok.

Ako uzmete više lijeka Competact nego što ste trebali možete iskusiti laktacidozu (vidjeti gore pod "Upozorenja i mjere opreza").

Ako ste zaboravili uzeti lijek Competact

Uzimajte Competact svakodnevno, kako je propisano. Međutim, ako propustite uzeti dozu, preskočite propuštenu dozu i jednostavno uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Competact

Da bi Competact valjano djelovao, treba ga uzimati svaki dan. Ako prestanete uzimati Competact, šećer u krvi Vam se može povisiti. Razgovarajte s liječnikom prije nego što prekinete ovo liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Competact može uzrokovati vrlo rijetku (može se javiti u manje od 1 korisnika na 10 000), ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza"). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek Competact i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba) se u bolesnika koji su uzimali Competact razvio karcinom mokraćnog mjehura. Znakovi i simptomi uključuju krv u mokraći, bol pri mokrenju ili iznenadnu potrebu za mokrenjem. Ako primjetite neki od ovih simptoma, što prije obavijestite svog liječnika.

Prijelomi kostiju su često prijavljivani (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba) u žena koje su uzimale Competact, a također su prijavljivani i u muškaraca (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) koji su uzimali Competact. Ako razvijete ovu nuspojavu, čim prije razgovarajte s Vašim liječnikom.

Zabilježen je zamagljen vid zbog oticanja (ili nakupljanja tekućine) u stražnjem segmentu oka (makularni edem) (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Ako je to prvi put da ste osjetili ove simptome, čim prije obavijestite svog liječnika. Također, ako već imate zamagljen vid i simptomi se pogoršavaju, što prije obavijestite svog liječnika.

U bolesnika koji su uzimali Competact zabilježene su alergijske reakcije (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, uključujući koprivnjaču, oticanje lica, usana, jezika ili grla, to može uzrokovati probleme s disanjem ili gutanjem pa prestanite uzimati ovaj lijek i obratite se odmah svom liječniku.

Neki bolesnici koji su uzimali Competact dobili su sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- bol u trbuhu
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- gubitak apetita

Često (mogu se javiti u 1 na 10 osoba)

- lokalizirano oticanje (edem)
- povećanje tjelesne težine
- glavobolja
- infekcija dišnih puteva
- poremećen vid
- bol u zglobovima
- impotencija
- krv u mokraći
- snižen broj krvnih stanica (anemija)
- utrnulost
- promjene osjeta okusa

Manje često

- upala sinusa (sinusitis)
- vjetrovi
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)

Vrlo rijetko

- sniženje količine vitamina B₁₂ u krvi
- crvenilo kože
- svrbež kože
- uzdignuti osip uz svrbež (koprivnjača)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala jetre (hepatitis)
- jetra ne funkcionira onako dobro kako bi trebala (promjene jetrenih enzima)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Competact

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad.. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Competact sadrži

- Djelatne tvari su pioglitazon i metforminklorid. Jedna tableta sadrži 15 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida) i 850 mg metforminklorida.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, povidon (K 30), umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol 8000, talk i titanijev dioksid.

Kako Competact izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete (tablete) su bijele do gotovo bijele boje, ovalne, konveksne s utisnutim „15 / 850“ na jednoj strani i „4833M“ na drugoj.

Isporučuju se u aluminij/aluminij blisterima u pakiranjima od 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, višestrukim pakiranjima od 196 (2 pakiranja od 98) tableta ili u aluminij/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze u pakiranjima od 60 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Takeda Pharma A/S,
Dybendal Alle 10,
2630 Taastrup,
Danska

Proizvođač:

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, Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Takeda България

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

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma A/S

Tfl: +45 46 77 11 11

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

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 (0)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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Takeda Italia S.p.A

Tel: + 39 06 502601

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 30 60 25 800

Norge

Takeda AS

Tlf: +47 6676 3030

infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43(0)800 20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

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

Κύπρος

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

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG IV.
ZNANSTVENI ZAKLJUČCI

Znanstveni zaključci

Metformin, u monoterapiji ili kombinaciji s drugim lijekovima, smatra se prvim odabirom u liječenju dijabetesa tipa 2 (T2DM) i u širokoj je primjeni u EU-u. Primjena metformina u bolesnika sa zatajenjem bubrega trenutno nije usklađena u EU-u s obzirom na to da je lijek kontraindiciran u bolesnika s različitim fazama umjerenog zatajenja bubrega, ovisno o državi članici i proizvodu. Smatra se da je u interesu Unije da se provede ponovna procjena prikladnosti postojećih preporuka za lijekove koji sadrže metformin u bolesnika s umjerenim zatajenjem bubrega, uzimajući u obzir dostupne informacije o riziku od laktacidoze. Ti bolesnici čine veliku populaciju bolesnika kojima koristi od metformina trenutno možda nisu dostupne diljem Unije.

Stoga je Nizozemska 25. siječnja 2016. pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te je zatražila od CHMP-a da ocijeni utjecaj navedenih razmatranja na omjer koristi i rizika od lijekova koji sadrže metformin te da izda mišljenje o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Dokazano je da postoje koristi od metformina u liječenju dijabetesa tipa 2 u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega, u smislu da lijek smanjuje kardiovaskularni rizik i sve uzroke smrtnosti. Štoviše, liječenje metforminom usporava daljnje pogoršanje funkcije bubrega i pruža značajne dodatne mikrovaskularne i makrovaskularne koristi za navedenu populaciju bolesnika.

Najčešće zabilježene nuspojave povezane s primjenom metformina u osoba s dijabetesom jesu gastrointestinalne pojave blagog do umjerenog stupnja koje uključuju proljev, mučninu, povraćanje, abdominalnu bol i smanjeni apetit. Ako izuzmemo laktacidozu, ukupni sigurnosni profil metformina u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega sličan je sigurnosnom profilu u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

Rizik od laktacidoze vrlo je rijedak u kliničkoj praksi i u većini je slučajeva zabilježen samo u hitnoj medicinskoj skrbi. Osim toga, iako se uzročnost ne može isključiti, vrlo je vjerojatno da laktacidozu uzrokuju drugi čimbenici, a ne metformin.

Ukupno razmatrajući, primjena metformina u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega bila je sigurna pri smanjenim dozama i nije uzrokovala značajno povišenje metformina ili laktata u plazmi. Štoviše, u najnovijim kliničkim smjernicama za liječenje dijabetesa tipa 2 preporučuje se primjena metformina kod umjerenog oštećenja bubrega. S obzirom na jasan odnos između funkcije bubrega i izloženosti metforminu, iz dostavljenih podataka može se zaključiti da je u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega faze 3a i 3b preporučena dnevna doza od 2 000 mg, odnosno od 1 000 mg dnevno.

Konačno, mogućnost povećanog rizika od laktacidoze može se dostatno smanjiti na najmanju moguću mjeru u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR veći od 30 ml/min) jasnim preporukama o doziranju, dodatnim praćenjem razine GFR-a prije i tijekom liječenja te ažuriranjem upozorenja i mjera opreza u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku. Osim toga, rutinsko smanjivanje rizika na najmanju moguću mjeru proširit će se tako da se kumulativno ocjenjivanje laktacidoze uključi u PSUR-ove i ciljani upitnik.

Na temelju pregleda svih dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti, omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metformin ostaje povoljan te se preporučuje izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za primjenu kod oštećenja bubrega.

S obzirom na sve prethodno navedeno, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže metformin ostaje povoljan, što je podložno izmjenama u informacijama o lijeku kako je gore opisano.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže metformin.
- CHMP je pregledao sve podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet o sigurnosti i djelotvornosti lijekova koji sadrže metformin za liječenje dijabetesa tipa 2 u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR 30 – 59 ml/min) uz usredotočenost na rizik od laktacidoze.
- CHMP je zaključio da dokazi iz kliničkih i epidemioloških ispitivanja upućuju na koristi od primjene lijekova koji sadrže metformin u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega (GFR 30 – 59 ml/min).
- CHMP je razmotrio dokaze iz epidemioloških ispitivanja koja su pokazala da je laktacidoza vrlo rijetko stanje do kojeg najčešće dolazi u bolesnika s akutnim oboljenjem bubrega, kardiorespiratornom bolesti ili sepsom. Zaključak na osnovi novih znanstvenih podataka jest da su glavni uzroci laktacidoze kardiogeni ili hipovolemijski šok, teško zatajenje srca, teška ozljeda i sepsa. Stoga liječenje metforminom nije glavni uzrok laktacidoze.
- CHMP je zaključio da su publikacije u medicinskoj literaturi pokazale da se metformin može sigurno primjenjivati u manjim dozama u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Osim toga, objavljene epidemiološke studije ukazuju na to da se metformin često primjenjuje u kliničkoj praksi u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega, što je vidljivo u postojećim kliničkim smjernicama, i to bez značajnog većeg rizika od laktacidoze ili drugih ozbiljnih nuspojava.
- CHMP je bio mišljenja da se rizik od laktacidoze može smanjiti na najmanju moguću mjeru u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega jasnim preporukama o doziranju, dodatnim praćenjem razine GFR-a prije i tijekom liječenja te ažuriranjem upozorenja i mjera opreza u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku. Osim toga, rutinske farmakovigilancijske aktivnosti proširit će se uvrštavanjem kumulativnog ocjenjivanja i ciljanog kontrolnog upitnika o slučajevima laktacidoze u sljedeće PSUR-ove.

Mišljenje CHMP-a

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže metformin ostaje povoljan, pod uvjetom da se uvedu izmjene u informacije o lijeku.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže metformin.