

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Competact 15 mg/850 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Tablety jsou bílé až bělavé, protáhlé a potahované, s označením „15 / 850“ na jedné straně a „4833M“ na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Competact je indikován jako léčivý přípravek druhé volby k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu, a to zejména pacientů s nadváhou, u kterých není možno dosáhnout dostatečné úpravy glykemie užíváním maximální tolerované dávky samotného perorálního metforminu.

Po zahájení léčby pioglitazonem má být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA<sub>1c</sub>). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem má být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě má být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách (viz bod 4.4).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Dospělí s normální funkcí ledvin ( $GFR \geq 90$ ml/min)

Doporučená dávka přípravku Competact je 30 mg pioglitazonu denně plus 1700 mg metformin-hydrochloridu denně (této dávky je dosaženo při užívání jedné tablety Competact 15 mg/850 mg dvakrát denně).

Předtím, než je pacient převeden na léčbu přípravkem Competact, má být zvážena titrace dávky pioglitazonu, který se přidá k optimální dávce metforminu.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážen přímý přechod z monoterapie metforminem na léčbu přípravkem Competact.

##### Zvláštní skupiny pacientů

###### *Starší pacienti*

Vzhledem k tomu, že je metformin vylučován ledvinami a starší pacienti mívají sníženou renální funkci, má být funkce ledvin u starších pacientů užívajících přípravek Competact pravidelně monitorována (viz body 4.3 a 4.4).

Léčba má být zahájena s co nejnižšími dávkami a tyto dávky mají být zvyšovány postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulínem (viz bod 4.4 Retence tekutin a srdeční selhání).

#### *Porucha funkce ledvin*

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresse poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2–3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s GFR < 60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Competact, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazonum
60–89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Žádná úprava dávky Maximální denní dávka je 45 mg.
45–59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
30–44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
< 30	Metformin je kontraindikován.	

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Competact by neměli užívat pacienti s poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Competact u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Tablety se mají polykat a zapít sklenicí vody. Užívání přípravku Competact s jídlem nebo těsně po jídle může snížit gastrointestinální příznaky spojené s léčbou metforminem.

### 4.3 Kontraindikace

Podávání přípravku Competact je kontraindikováno u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- se srdečním selháním nebo se srdečním selháním v anamnéze (NYHA stupeň I až IV)
- s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře
- s nevyšetřenou makroskopickou hematurií
- s akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii, jako např. srdeční nebo respirační selhání, infarkt myokardu v nedávné době, šok
- s poruchou funkce jater
- s akutní otravou alkoholem, alkoholismem
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- s diabetickým prekómatem
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- v akutním stavu, který by mohl vést ke snížení funkce ledvin, jako např.:
  - dehydratace
  - těžká infekce
  - šok
- při intravaskulárním podání jodovaných kontrastních látek (viz bod 4.4)
- při kojení (viz bod 4.6)

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neexistují klinické zkušenosti s podáváním pioglitazonu v trojkombinaci s ostatními perorálními antidiabetickými léčivými přípravky.

#### Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiopulmonálním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být Competact dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómátem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání Competact a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

#### Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

U starších pacientů bývá snižená funkce ledvin častá a asymptomatická. Zvláštní opatrnosti je třeba v situacích, kdy může dojít ke vzniku poruchy funkce ledvin, například při zahájení terapie antihypertenzivy nebo diuretiky a při zahájení léčby NSAID.

### Retence tekutin a srdeční selhání

Pioglitazon může způsobit retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Při léčbě pacientů s alespoň jedním rizikovým faktorem pro rozvoj srdečního selhání (např. předchozí infarkt myokardu nebo symptomatická ischemická choroba srdeční nebo u starších pacientů) lékaři mají zahájit léčbu nejnižší dostupnou dávkou pioglitazonu a dávku postupně zvyšovat. Pacienti, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu, mají být sledováni, zda se u nich neobjeví symptomy nebo známky srdečního selhávání, přírůstek tělesné hmotnosti nebo edémy. Z postmarketingového období byly hlášeny případy srdečního selhání u pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s inzulinem nebo u pacientů se srdečním selháním v anamnéze. Vzhledem k tomu, že oba léky, inzulin a pioglitazon, mohou způsobovat retenci tekutin, může souběžné užívání inzulinu a přípravku Competact zvyšovat riziko edémů. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy periferního edému a srdečního selhání u pacientů užívajících souběžně pioglitazon a nesteroidní antiflogistika včetně selektivních inhibitorů COX-2. V případě zhoršení srdečních funkcí je třeba léčbu přípravkem Competact přerušit.

U pacientů mladších 75 let s diabetes mellitus 2. typu a preexistujícím makrovaskulárním onemocněním byla provedena studie zaměřená na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby pioglitazonem. Ke stávající antidiabetické a kardiovaskulární terapii byl až po dobu 3,5 roku přidán pioglitazon nebo placebo. Tato studie ukázala zvýšený počet hlášení srdečního selhání, nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii.

### Starší pacienti

Pouze s opatrností má být zváženo současné podání pioglitazonu s inzulinem u starších pacientů, protože tato kombinace zvyšuje riziko vážného srdečního selhání.

Před zahájením léčby a v jejím průběhu u starších pacientů má být vzhledem k rizikům souvisejícím s věkem (zvláště rakovina močového měchýře, zlomeniny a srdeční selhání) pečlivě zváženo přínos a rizika léčby.

### Rakovina močového měchýře

Případy karcinomu močového měchýře byly zjištěny v metaanalýze kontrolovaných klinických hodnocení častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15%), než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07%), HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, p = 0,029).

Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijnímu přípravku kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06%) ve skupině pioglitazonu a 2 případy (0,02%) v kontrolní skupině. Epidemiologické studie také naznačily malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, přestože ne ve všech studiích bylo zjištěno statisticky významné zvýšené riziko.

Před zahájením léčby pioglitazonem mají být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti). Před zahájením léčby pioglitazonem má být vyšetřena případná makroskopická hematurie.

Pacienti mají být poučeni, že by měli okamžitě hlásit svému lékaři makroskopickou hematurii nebo jiné symptomy jako dysurii nebo náhlé nucení na močení, které se objeví během léčby.

## Sledování jaterních funkcí

Při postmarketingovém sledování bylo u pioglitazonu vzácně hlášeno zvýšení hladin jaterních enzymů a hepatocelulární dysfunkce (viz bod 4.8). Velmi vzácně byly pozorovány i fatální případy, vztah k pioglitazonu však nebyl potvrzen.

Proto se u pacientů léčených přípravkem Competact doporučuje pravidelná kontrola jaterních enzymů. Kontrola jaterních transamináz má být provedena u všech pacientů před zahájením léčby přípravkem Competact. Léčbu přípravkem Competact není možno zahájit u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních transamináz (ALT > 2,5násobek horní hranice normy) nebo s jinými příznaky onemocnění jater.

Po zahájení léčby přípravkem Competact je doporučena kontrola hladiny jaterních enzymů v pravidelných intervalech dle posouzení klinického stavu. Dojde-li během léčby přípravkem Competact ke zvýšení hodnot ALT na trojnásobek horní hranice, je třeba jaterní testy co nejdříve zopakovat. Pokud je i nadále hodnota ALT trojnásobně vyšší oproti normě, musí být léčba přípravkem Competact přerušena. Pokud se u kteréhokoli pacienta objeví příznaky onemocnění jater, jako jsou např. nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč, musí být jaterní testy rovněž vyšetřeny. Rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě přípravkem Competact, by mělo být podloženo klinickým zhodnocením stavu pacienta a výsledky laboratorních testů. Objeví-li se žloutenka, musí být léčba léčivým přípravkem přerušena.

## Zvýšení tělesné hmotnosti

V klinických studiích s pioglitazonem bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti související s dávkou, které může být způsobeno hromaděním tuku a v některých případech spojeno s retencí tekutin. V některých případech může být zvýšení hmotnosti symptomem srdečního selhání, a proto by měla být hmotnost pečlivě kontrolována.

## Hematologie

V průběhu léčby pioglitazonem došlo k mírnému snížení střední hodnoty hemoglobinu (relativní snížení o 4%) a hematokritu (relativní snížení o 4,1%) což odpovídá hemodiluci. Podobné změny byly pozorovány u metforminu (relativní snížení hemoglobinu o 3-4% a hematokritu o 3,6-4,1%).

## Hypoglykemie

U pacientů užívajících pioglitazon v dvojkombinaci se sulfonylureou může být přítomno vyšší riziko hypoglykemie související s dávkou léků a může být nezbytná redukce dávky sulfonylurey.

## Poruchy zraku

Při podávání thiazolidindionů, včetně pioglitazonu, byly v postmarketingovém období hlášeny případy nově vzniklého diabetického makulárního edému nebo zhoršení již existujícího edému se sníženou zrakovou ostrostí. U řady pacientů se zároveň vyskytl periferní edém. Není jasné, zda existuje přímá spojitost mezi pioglitazonem a makulárním edémem, ale lékaři předepisující tento přípravek by si měli být vědomi nebezpečí výskytu makulárního edému u pacientů, kteří si stěžují na sníženou zrakovou ostrost; v případě potřeby nutno konzultovat s oftalmologem.

## Operace

Vzhledem k tomu, že přípravek Competact obsahuje metformin-hydrochlorid, je nutno jeho podávání přerušit v době operace s celkovou, spinální nebo epidurální anestezií. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

## Podávání jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Competact má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

## Syndrom polycystických ovárií

V důsledku zvýšeného účinku inzulínu může vést léčba pioglitazonem k obnovení ovulace u pacientek se syndromem polycystických ovárií. Tyto pacientky mohou otěhotnět. Mají si toho být vědomy a přejí-li si otěhotnět nebo otěhotní, léčba pioglitazonem má být přerušena (viz bod 4.6).

## Ostatní

Zvýšený výskyt zlomenin u žen byl pozorován v souhrnné analýze hlášení zlomenin jako nežádoucích účinků z randomizovaných, kontrolovaných dvojitě zaslepených klinických studií. (viz bod 4.8).

Vypočítaná incidence zlomenin byla 1,9 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených pioglitazonem oproti 1,1 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených komparátorem. Pozorované navýšení rizika zlomenin u žen léčených pioglitazonem v tomto souboru je tedy 0,8 fraktur na 100 pacientoroků.

Některé epidemiologické studie naznačily podobně zvýšené riziko fraktur u mužů i žen. Riziko zlomenin má být vzato do úvahy při dlouhodobé léčbě pacientů pioglitazonem (viz bod 4.8).

Pioglitazon má být používán se zvýšenou opatrností v případě současného podávání inhibitorů (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) cytochromu P450 2C8. Je zapotřebí důkladná kontrola glykemie. Má být také zvažována úprava dávky v doporučeném rozmezí nebo změna antidiabetické léčby (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Žádné formální interakční studie s přípravkem Competact nebyly prováděny. Následující sdělení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky (pioglitazon a metformin).

### Metformin

#### Souběžné použití se nedoporučuje

##### *Alkohol*

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

##### *Jódové kontrastní látky*

Competact musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

#### Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE), antagonistů receptoru pro angiotenzin II a diuretik, zvláště kličkových. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s Competact je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

U kationaktivních léčivých přípravků, které se vylučují ledvinovou tubulární sekrecí (např. cimetidin), může dojít k interakci s metforminem z důvodu soutěžení o společné ledvinové tubulární transportní systémy. Studie provedená u sedmi zdravých dobrovolníků ukázala, že cimetidin podávaný v množství 400 mg dvakrát denně zvyšuje systémovou expozici metforminu (AUC) o 50% a  $C_{max}$  o 81%. Proto je při současném podávání katioaktivních léčivých přípravků vylučovaných ledvinovou tubulární sekrecí třeba pečlivě sledovat glykemii, případně upravit dávkování v rámci doporučených dávek či změnit diabetickou léčbu.

### Pioglitazon

Bylo hlášeno, že současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) vedlo k trojnásobnému zvýšení AUC pioglitazonu. Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu, pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Je zapotřebí důkladná kontrola glykemie (viz bod 4.4). Současné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek snížení AUC pioglitazonu o 54%. Pokud je podáván pioglitazon společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. Je zapotřebí důkladná kontrola glykemie (viz bod 4.4).

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisty a diuretika mají vnitřní hyperglykemizující aktivitu. Pacient by měl být o této skutečnosti informován a měly by být prováděny časté kontroly glykemie, zejména na začátku léčby. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

ACE-inhibitory mohou snižovat hladiny krevní glukózy. V případě nutnosti by měla být v průběhu léčby těmito léčivými přípravky nebo po přerušení jejich podávání dávka antidiabetika upravena.

Ve studiích interakcí se ukázalo, že pioglitazon neovlivňuje významně farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenpropionu a metforminu. Ve studiích u lidí nebyla zjištěna indukce hlavních indukovatelných podtypů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* studiích nebyla zjištěna inhibice žádného podtypu cytochromu P450. Nepředpokládají se žádné interakce s látkami, které jsou těmito enzymy metabolizovány, jako je např. perorální antikoncepce, cyklosporin, blokátory vápníkového kanálu a inhibitory HMGCoA reduktázy.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Pro přípravek Competact nejsou dostupné žádné preklinické ani klinické údaje týkající se expozice v době těhotenství nebo laktace.

### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Užívání přípravku Competact se nedoporučuje ženám ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Pokud si pacientka přeje otěhotnět, má být léčba přípravkem Competact přerušena.

### Těhotenství

#### *Riziko související s pioglitazonem*

Adekvátní údaje o podávání pioglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky, ale prokázaly fetotoxicitu související s farmakologickými účinky (viz bod 5.3).

#### *Riziko související s metforminem*

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenní účinky. Malé klinické zkoušky neprokázaly, že by metformin způsoboval malformace.



Přípravek Competact nemá být podáván během těhotenství. Pokud pacientka otěhotní, má být léčba přípravkem Competact přerušena.

### Kojení

Bylo zjištěno, že se pioglitazon i metformin vylučují do mléka kojících potkanů. Není známo, zda kojení vede k expozici dítěte léčivému přípravku. Kojící pacientky proto nesmí přípravek Competact užívat (viz bod 4.3).

### Fertilita

Studie fertility s pioglitazonem na zvířatech neprokázaly žádný vliv na kopulaci, oplodnění nebo index fertility.

Pokud byl metformin podáván v dávkách dosahujících 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka, založené na srovnání s povrchem těla, fertilita samic ani samic potkanů nebyla ovlivněna.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Competact nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit či obsluhovat stroje. Nicméně pacienti, kteří zaznamenají poruchy vidění, by měli řídit a obsluhovat stroje s opatrností.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Klinická hodnocení byla prováděna s přípravkem Competact tablety a pioglitazonem podávaným souběžně s metforminem (viz bod 5.1). Na počátku léčby se mohou objevit bolest břicha, průjem, ztráta chuti k jídlu, nauzea a zvracení. Tyto nežádoucí účinky jsou velmi časté, ale obvykle v mnoha případech spontánně zmizí. Laktátová acidóza je vážný nežádoucí účinek, který se může velmi vzácně (< 1/10 000) objevit (viz bod 4.4), a ostatní nežádoucí účinky jako například zlomeniny kostí, zvýšení tělesné hmotnosti a otok se mohou objevit často ( $\geq 1/100$  až < 1/10), (viz bod 4.4).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Následuje výčet nežádoucích účinků, které byly hlášeny z dvojité zaslepených klinických studií a z postmarketingového sledování (MedDRA klasifikace, uvedeno podle orgánových systémů a absolutní frekvence). Frekvence nežádoucích účinků je definována: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $\square 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $\square 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $\square 1/1000$ ); velmi vzácné ( $\square 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající frekvence výskytu a klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích účinků		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
<b>Infekce a infestace</b>			
infekce horních cest dýchacích	časté		časté
Sinusitida	méně časté		méně časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>			
rakovina močového měchýře	méně časté		méně časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
Anémie			časté
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
hypersenzitivita a alergické reakce <sup>1</sup>	není známo		není známo

Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu nežádoucích účinků		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
snížená absorpce vitamínu B12 <sup>2</sup>		velmi vzácné	velmi vzácné
laktátová acidóza		velmi vzácné	velmi vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Hypoestezie	časté		časté
Nespavost	méně časté		méně časté
bolest hlavy			časté
poruchy chuti		časté	časté
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>			
rakovina močového měchýře	méně časté		méně časté
<b>Poruchy oka</b>			
poruchy zraku <sup>3</sup>	časté		časté
makulární edém	není známo		není známo
<b>Gastrointestinální poruchy<sup>4</sup></b>			
bolest břicha		velmi časté	velmi časté
Průjem		velmi časté	velmi časté
Flatulence			méně časté
ztráta chuti k jídlu		velmi časté	velmi časté
Nauzea		velmi časté	velmi časté
Zvracení		velmi časté	velmi časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			
Hepatitida <sup>5</sup>		není známo	není známo
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>			
Erytém		velmi vzácné	velmi vzácné
Svědění		velmi vzácné	velmi vzácné
Kopřivka		velmi vzácné	velmi vzácné
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>			
zlomeniny kostí <sup>6</sup>	časté		časté
bolesti kloubů			časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			
Hematurie			časté
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			
erektilní dysfunkce			časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
edém <sup>7</sup>			časté
<b>Vyšetření</b>			
zvýšení tělesné hmotnosti <sup>8</sup>	časté		časté
zvýšení hladiny alanin-aminotransferázy <sup>9</sup>	není známo		není známo
abnormální jaterní testy <sup>5</sup>		není známo	není známo

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>1</sup> Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených pioglitazonem hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnovaly anafylaxi, angioedém a kopřivku.

<sup>2</sup> Dlouhodobé užívání metforminu bývá spojováno se sníženou absorpcí vitamínu B12 společně se snížením jeho hladiny v séru. Trpí-li pacient megaloblastickou anémií, doporučuje se tuto etiologii zvážit.

<sup>3</sup> Poruchy zraku byly hlášeny především v počátku léčby a souvisely s přechodnými změnami turgoru a indexu lomu oční čočky při změnách hladin krevního cukru.

<sup>4</sup> Gastrointestinální poruchy se objevují nejčastěji na začátku terapie, přičemž ve většině případů samy odezní.

<sup>5</sup> Ojedinelé případy: Abnormální nálezy jaterních testů nebo hepatitida, která mizí po přerušení podávání metforminu.

<sup>6</sup> Byla provedena souhrnná analýza zlomenin hlášených jako nežádoucí účinek v randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných komparátorem, které zahrnovaly 8 100 pacientů léčených pioglitazonem a 7 400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 roku. Byl pozorován zvýšený výskyt zlomenin u žen užívajících pioglitazon (2,6%) ve srovnání s komparátorem (1,7%). Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3%) oproti komparátoru (1,5%). V 3, 5 leté studii PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 (5,1%, 1,0 zlomenina na 100 pacientoroků) pacientek léčených pioglitazonem ve srovnání se zlomeninami u 23 z 905 (2,5%, 0,5 zlomeniny na 100 pacientoroků) pacientek léčených komparátorem. Pozorovaný rozdíl rizika zlomenin vyplývající z této studie je proto u žen užívajících pioglitazon 0,5 zlomeniny na 100 pacientoroků. U mužů léčených pioglitazonem (1,7%) nebylo pozorováno zvýšení rizika zlomenin oproti komparátoru (2,1%). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny zlomeniny kostí jak u mužů, tak u žen (viz bod 4.4).

<sup>7</sup> Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s použitím léčivých látek se u skupiny léčené metforminem a pioglitazonem vyskytl otok u 6,3% pacientů, zatímco při doplnění léčby metforminem o sulfonylureu se otok vyskytl u 2,2% pacientů. Otoky byly mírné až středně závažné a obvykle nevyžadovaly ukončení léčby.

<sup>8</sup> Ve srovnávacích kontrolovaných studiích s použitím léčivých látek bylo u pacientů s monoterapií pioglitazonem průměrné zvýšení tělesné hmotnosti 2-3 kg za rok. V kombinačních studiích pioglitazonu podávaného s metforminem činilo průměrné zvýšení 1,5 kg za rok.

<sup>9</sup> V klinických studiích s pioglitazonem byl výskyt více než trojnásobného zvýšení ALT nad horní hranici normy stejný jako u placebo, ale menší než ve srovnávacích skupinách s metforminem a sulfonylureou. Průměrné hladiny jaterních enzymů se při podávání pioglitazonu snížily.

V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt srdečního selhání stejný u pioglitazonu jako ve skupinách léčených metforminem, sulfonylureou či při podávání placebo, ale byl vyšší při kombinovaném podávání s inzulínem. Ve studii u pacientů s preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním byl výskyt závažného srdečního selhání po přidání pioglitazonu ke stávající terapii zahrnující inzulín vyšší o 1,6% oproti placebo, přidanému ke stávající terapii. Nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii. V této studii bylo u pacientů, kteří dostávali pioglitazon a inzulín, pozorováno vyšší procento pacientů se srdečním selháním ve věku  $\geq 65$  let ve srovnání s pacienty pod 65 let věku (9,7% ve srovnání se 4,0%). U pacientů na inzulínu bez pioglitazonu byla incidence srdečního selhání 8,2% ve věku  $\geq 65$  let ve srovnání s 4,0% u pacientů pod 65 let. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno srdeční selhání při podávání pioglitazonu a častěji však v případech podávání v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů se srdečním selháním v anamnéze (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Pacienti v klinických studiích užívali pioglitazon v dávkách vyšších, než je doporučená maximální dávka 45 mg/den. Maximální uváděná dávka byla 120 mg/den po čtyři dny a poté 180 mg/den po sedm dní bez jakýchkoli příznaků.

Výrazné předávkování metforminem (nebo současné riziko vzniku laktátové acidózy) může vést k laktátové acidóze, což je stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a hospitalizaci pacienta.

Nejúčinnější metodou odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, kombinace perorálních léků snižujících hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD05.

Přípravek Competact obsahuje dvě antihyperglykemické léčivé látky s doplňujícím se mechanismem účinku užívané ke zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: pioglitazon patří do skupiny thiazolidindionů a metformin-hydrochlorid patří do skupiny biguanidů.

Thiazolidindiony působí zejména snížením inzulínové rezistence a biguanidy působí hlavně snížením tvorby endogenní glukózy v játrech.

#### Kombinace pioglitazonu a metforminu

V randomizované dvojité zaslepené studii s paralelními skupinami byly hodnoceny kombinované tablety s fixní dávkou pioglitazonu 15 mg/metforminu 850 mg podávané dvakrát denně (N = 201), pioglitazon 15 mg podávaný dvakrát denně (N = 189) a metformin 850 mg podávaný dvakrát denně (N = 210) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se střední výchozí hodnotou HbA<sub>1c</sub> 9,5%. Předchozí antidiabetické léčivé přípravky byly vysazeny na 12 týdnů před měřeními výchozí hodnoty. Po 24 týdnech léčby byl primární cílový parametr - střední změna HbA<sub>1c</sub> ve srovnání s výchozí hodnotou -1,83% ve skupině s kombinovanými tabletami, versus -0,96% ve skupině s pioglitazonem (p < 0,0001) a -0,99% ve skupině s metforminem (p < 0,0001).

Bezpečnostní profil pozorovaný v této studii odrážel známé nežádoucí účinky pozorované u jednotlivých přípravků a nenaznačoval existenci nových bezpečnostních rizik.

#### Pioglitazon

Účinky pioglitazonu jsou pravděpodobně zprostředkovány snížením inzulínové rezistence. Zdá se, že pioglitazon účinkuje prostřednictvím aktivace specifických jaderných receptorů (gamma receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu), která vede ke zvýšení citlivosti na inzulín v buňkách jater, tukové tkáni a kosterního svalstva u zvířat. Zjistilo se, že léčba pioglitazonem snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy v případě inzulínové rezistence.

U pacientů s diabetes mellitus 2. typu se vlivem léčby pioglitazonem zlepšily hodnoty glykemie nalačno i po jídle. Zlepšení kontroly glykemie je spojeno se sníženou koncentrací inzulínu nalačno i po jídle. Za účelem stanovení doby, po které dochází k selhání léčby (definované jako přítomnost HbA<sub>1c</sub> > 8,0% po prvních šesti měsících léčby), bylo prodlouženo trvání klinické studie srovnávající monoterapii pioglitazonem vs. gliklazidem. Ve srovnání s pioglitazonem Kaplan-Meierova analýza prokázala kratší dobu do selhání léčby u pacientů léčených gliklazidem. Po dvou letech byla kontrola glykemie (definovaná jako HbA<sub>1c</sub> > 8,0%) udržena u 69% pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s 50% pacientů léčených gliklazidem. Ve dvouleté studii srovnávající kombinované podávání metforminu společně s pioglitazonem nebo gliklazidem byla kontrola

glykemie, měřené jako průměrná změna HbA<sub>1c</sub> od počáteční hodnoty, v prvním roce léčby podobná v obou skupinách. Ve druhém roce bylo zhoršení HbA<sub>1c</sub> menší u pioglitazonu ve srovnání s gliklazidem.

V placebem kontrolované studii byli pacienti, u kterých přes tříměsíční optimalizační léčbu inzulinem nebylo dosaženo úpravy glykemie, randomizováni po dobu 12 měsíců do skupiny s podáváním pioglitazonu nebo placeba. U pacientů ve skupině s pioglitazonem došlo k redukci HbA<sub>1c</sub> o 0,45% ve srovnání s pacienty léčenými pouze inzulinem a ve skupině léčené pioglitazonem byla dávka inzulinu snížena.

Analýza HOMA (homeostasis model assessment) uvádí zlepšení funkce beta-buněk a zvýšení citlivosti na inzulín při podávání pioglitazonu. Dvouleté klinické studie ukázaly přetrvání tohoto účinku.

V jednoletých klinických studiích pioglitazon konzistentně statisticky významně snižoval poměr albumin/kreatinin ve srovnání s počátečním stavem.

Účinek pioglitazonu (45 mg v monoterapii versus placebo) byl studován v malé 18týdenní studii u diabetiků 2. typu. Podávání pioglitazonu vedlo k signifikantnímu zvýšení tělesné hmotnosti, přičemž množství viscerálního tuku bylo významně sníženo, zatímco objem extraabdominálního tuku vzrostl. Takovéto změny distribuce tělesného tuku při podávání pioglitazonu provázelo zlepšení citlivosti na inzulín. Ve většině klinických studií bylo v porovnání s placebem pozorováno snížení celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvýšení hladiny HDL cholesterolu a malé, ale klinicky nevýznamné zvýšení hladiny LDL cholesterolu. Při srovnání s placebem, metforminem nebo gliklazidem v klinických studiích trvajících až dva roky pioglitazon redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. Ve srovnání s placebem pioglitazon nezvýšil statisticky významně hladinu LDL cholesterolu, zatímco u metforminu a gliklazidu bylo pozorováno její snížení. Ve 20týdenní studii pioglitazon redukoval jak hladinu triglyceridů nalačno, tak zlepšil postprandiální hypertriglyceridemii svým účinkem na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v játrech. Tyto účinky byly nezávislé na účinku pioglitazonu na glykémii a byly statisticky významně odlišné od účinků glibenklamidu.

V klinické studii PROactive, placebem kontrolované studii zaměřené na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby, bylo 5 238 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním randomizováno k přidání pioglitazonu nebo placeba k již podávané antidiabetické a kardiovaskulární terapii po dobu až 3,5 roku. Průměrný věk studijního souboru byl 62 let, průměrné trvání diabetu 9,5 let. Přibližně jedna třetina pacientů byla léčena inzulinem v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou. Kritériem pro zařazení pacientů do studie byl alespoň jeden z následujících nálezů: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, perkutánní srdeční intervence nebo bypass koronární artérie, akutní koronární syndrom, ischemická choroba srdeční nebo obstrukční onemocnění periferních artérií. Téměř polovina pacientů prodělala před vstupem do studie srdeční infarkt a přibližně 20% pacientů cévní mozkovou příhodu. U přibližně poloviny studijního souboru byla přítomna nejméně dvě vstupní kritéria kardiovaskulárních příhod. Téměř všechny subjekty (95%) užívaly kardiovaskulární léčivé přípravky (betablokátory, ACE inhibitory, angiotensin II antagonisty, blokátory kalciových kanálů, nitráty, diuretika, kyselinu acetylsalicylovou, statiny, fibráty).

Ačkoli studie nebyla úspěšná s ohledem na primární cílový parametr, který zahrnoval mortalitu z jakéhokoli důvodu, nefatální infarkt myokardu, mozkovou mrtvici, akutní koronární syndrom, závažnou amputaci nohy, koronární revaskularizaci a revaskularizaci dolních končetin, výsledky naznačují, že nejsou žádné dlouhodobé kardiovaskulární problémy související s používáním pioglitazonu. Nicméně došlo ke zvýšení výskytu edémů, nárůstu tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Nebylo pozorováno zvýšení mortality z důvodu srdečního selhávání.

## Metformin

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky, snižující plazmatické hladiny glukózy nalačno i po jídle. Nestimuluje sekreci inzulínu a nevyvolává tedy hypoglykemii.

Metformin může působit třemi mechanismy účinku:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svalech působí mírné zvýšení citlivosti na inzulín a zlepšuje vychytávání a utilizaci periferní glukózy
- zpomalením absorpce glukózy ze střeva

Metformin stimuluje tvorbu intracelulárního glykogenu působením na glykogensyntázu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu specifického typu membránových glukózových přenašečů (GLUT-1 a GLUT-4).

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykemii. V kontrolovaných, střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích bylo prokázáno, že metformin v terapeutických dávkách snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů.

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní úpravy glykemie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin (29,8 příhod/1000 pacientoroků) oproti skupině léčené samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientoroků),  $p = 0,0023$ , a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulínem v monoterapii (40,1 příhod/1000 pacientoroků),  $p = 0,0034$
- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhod/1000 pacientoroků, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientoroků,  $p = 0,017$
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: skupina užívající metformin 13,5 příhod/1000 pacientoroků oproti skupině léčené samotnou dietou 20,6 příhod/1000 pacientoroků ( $p = 0,011$ ) a oproti skupinám léčeným sulfonylureou nebo inzulínem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientoroků ( $p = 0,021$ )
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacientoroků, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientoroků ( $p = 0,01$ ).

## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Competact u všech podskupin pediatrické populace s diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Competact

Bioekvivalenční studie se zdravými dobrovolníky ukázaly, že přípravek Competact je bioekvivalentní podávání pioglitazonu a metforminu ve formě samostatných tablet.

Při podávání přípravku Competact zdravým dobrovolníkům nemělo jídlo žádný vliv na AUC a  $C_{max}$  pioglitazonu. Nicméně v případě metforminu byla po jídle střední hodnota AUC a  $C_{max}$  nižší (13% a 28%). Požití jídla zpozdilo  $T_{max}$  přibližně o 1,9 hod v případě pioglitazonu a o 0,8 hod v případě metforminu.

V následujícím textu jsou uvedeny farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek obsažených v přípravku Competact.

## Pioglitazon

### *Absorpce*

Pioglitazon se po perorálním podání rychle vstřebává, maximální plazmatické koncentrace nezměněného pioglitazonu je obvykle dosaženo 2 hodiny po podání. V rozmezí dávky 2-60 mg bylo zjištěno lineární zvyšování plazmatické koncentrace závislé na velikosti dávky. Rovnovážného stavu je dosaženo po 4-7 dnech podávání léčiva. Opakované podávání nevede ke kumulaci látky ani jejích metabolitů. Příjem potravy neovlivňuje vstřebávání. Absolutní biologická dostupnost pioglitazonu je vyšší než 80%.

### *Distribuce*

Odhadovaný distribuční objem pioglitazonu u člověka je 0,25 l/kg.

Pioglitazon a všechny jeho aktivní metabolity se výrazně vážou na plazmatické bílkoviny (□ 99%).

### *Biotransformace*

Pioglitazon je významně metabolizován v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických methylenových skupin, k čemuž dochází převážně prostřednictvím cytochromu P450 2C8, i když se těchto procesů menší měrou účastní i jiné izoformy. Tři ze šesti identifikovaných metabolitů jsou účinné (M-II, M-III a M-IV). Vezmeme-li do úvahy aktivitu, koncentrace a vazbu na plazmatické bílkoviny, pioglitazon a metabolit M-III mají stejnou účinnost. Metabolit M-IV je asi 3x účinnější než pioglitazon, zatímco relativní účinek M-II je minimální.

V *in vitro* studiích nebylo zjištěno, že by pioglitazon inhiboval některý podtyp cytochromu P450. U člověka nedochází k indukci hlavních indukovatelných izoenzymů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčních studiích se ukázalo, že pioglitazon nemá významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenpropionu a metforminu. Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) nebo rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek zvýšení, resp. snížení plazmatické koncentrace pioglitazonu (viz bod 4.5).

### *Eliminace*

Po perorálním podání radioaktivně značeného pioglitazonu u člověka bylo větší množství zachyceno ve stolici (55%) a menší množství v moči (45%). U zvířat bylo v moči a stolici zjištěno pouze malé množství nezměněného pioglitazonu. U člověka je střední hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu 5-6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16-23 hodin.

### *Starší osoby*

U osob ve věku 65 let a více je farmakokinetika pioglitazonu v rovnovážném stavu podobná farmakokinetice u mladších osob.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší plazmatické hladiny pioglitazonu a jeho metabolitů než osoby s normální funkcí ledvin, i když hodnota clearance výchozí nemetabolizované látky po perorálním podání je podobná u obou skupin. Z tohoto důvodu se nemění ani koncentrace volného (nevázaného) pioglitazonu.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

Celková plazmatická koncentrace pioglitazonu se mění pouze při zvětšení distribučního objemu. Z tohoto důvodu je vlastní clearance snížena zároveň s vyšším podílem volné frakce pioglitazonu.

## Metformin

### *Absorpce*

Po podání perorální dávky metforminu je  $T_{max}$  dosaženo za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg metforminu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60%. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20-30%.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární. V obvyklých dávkách metforminu a při běžném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací v ustáleném stavu za 24-48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 µg/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu ( $C_{max}$ ) 4 µg/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po podání dávky 850 mg bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam tohoto snížení není znám.

### *Distribuce*

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální krevní hladina je nižší než maximální plazmatická hladina a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují pravděpodobně sekundární kompartment distribuce. Střední  $V_d$  se obvykle pohybuje v rozmezí 63-276 litrů.

### *Biotransformace*

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

### *Eliminace*

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, z čehož lze usoudit, že je metformin vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny. Při poruše funkce ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Poločas eliminace je proto prodloužen, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

S kombinovaným přípravkem Competact nebyly prováděny žádné studie na zvířatech. Následující údaje vycházejí ze studií prováděných se samotným pioglitazonem nebo samotným metforminem.

### Pioglitazon

V toxikologických studiích bylo po opakovaném podávání pioglitazonu myším, potkanům, psům a opicím pravidelně pozorováno zvýšení objemu plazmy spojené s hemodilucí, anémií a reverzibilní excentrickou hypertrofií srdce. Kromě toho bylo zjištěno zmnožení tukové tkáně a zvýšení infiltrace. Tyto nálezy byly pozorovány u všech druhů při plazmatických koncentracích čtyřnásobných a nižších, než jakých je dosahováno při dávkách používaných v klinické praxi. Ve studiích na zvířatech bylo zjištěno omezení růstu plodu, které je možno přičíst účinku pioglitazonu na snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulínové rezistence v těhotenství, čímž se snižuje dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu.

V početných *in vitro* a *in vivo* studiích zkoumajících genotoxický potenciál se tato vlastnost u pioglitazonu nepotvrdila. U potkanů, jimž byl podáván pioglitazon až po dobu 2 let, byl pozorován zvýšený výskyt hyperplazie (samci i samice) a nádorů (samci) epitelu močového měchýře.

Tvorba a výskyt močových kamenů s následným podrážděním a hyperplazií byla stanovena jako mechanický základ pro pozorovanou tumorigenní odpověď potkaních samců. 24měsíční studie těchto mechanických příčin u potkaních samců prokázala, že podávání pioglitazonu vede ke zvýšené incidenci hyperplastických změn v močovém měchýři. Okyselení dietou výskyt



nádorů významně snižovalo, avšak neeliminovalo jejich výskyt. Výskyt mikrokystalů zhoršil hyperplastickou odpověď, ale nebyl považován za primární příčinu hyperplastických změn. Vliv na lidský organismus, vzhledem k tumorigenní odpovědi u potkaních samců, nelze vyloučit.

U myší obou pohlaví nebyl výskyt nádorů při podávání pioglitazonu zaznamenán. Hyperplazie močového měchýře nebyla zjištěna u psů ani opic, kterým byl podáván pioglitazon po dobu až 12 měsíců.

Na zvířecím modelu familiární adenomatózní polypózy (FAP) vedla léčba dalšími dvěma thiazolidindiony ke zvýšenému výskytu nádorů v tlustém střevě. Význam tohoto nálezu není znám.

### Metformin

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokystalická celulóza  
Povidon K30  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Magnesium-stearát

#### Potah tablety

Hypromelóza  
Makrogol 8000  
Mastek  
Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/Al blistry.  
Balení po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180.  
Multipack obsahující 196 (2 balení po 98) tablet a Al/Al perforované jednodávkové blistry v balení 60 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČISLA**

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. července 2006  
Datum posledního prodloužení registrace: 25 dubna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irsko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA (S BLUE BOXEM)  
(MIMO MULTIPACK BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Competact 15 mg/850 mg potahované tablety

pioglitazonum/metformini hydrochloridum

**2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta.

14 tablet

28 tablet

30 tablet

50 tablet

56 tablet

60 tablet

90 tablet

98 tablet

112 tablet

180 tablet

60 x 1 tableta

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Competact 15 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.



**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ OBAL (BEZ BLUE BOXU)  
POUZE PRO MULTIPACK BALENÍ (98 TABLET)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Competact 15 mg/850 mg potahované tablety

pioglitazonum/metformini hydrochloridum

**2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

98 tablet

Multipack balení obsahuje 2 balení a každé 98 potahovaných tablet.

Balení v multipack balení nejsou prodávána jednotlivě.

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

**12. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO**

EU/1/06/354/011

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Competact 15 mg/850 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ OBAL (S BLUE BOXEM)  
POUZE PRO MULTIPACK BALENÍ (2 x 98 TABLET)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Competact 15 mg/850 mg potahované tablety

pioglitazonum/metformini hydrochloridum

**2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a metformini hydrochloridum 850 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Multipack balení obsahuje: 196 potahovaných tablet (2 balení po 98).

**5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN  
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVÉ PÍSMU**

Competact 15 mg/850 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Competact 15 mg/850 mg tablety

pioglitazonum/metformini hydrochloridum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ****PRO KALENDÁŘNÍ BALENÍ**

Blistr se 7 tabletami

Blistr se 14 tabletami

Po

Po 1

Po 2

Út

Út 1

Út 2

St

St 1

St 2

Čt

Čt 1

Čt 2

Pá

Pá 1

Pá 2

So

So 1

So 2

Ne

Ne 1

Ne 2

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Competact 15 mg/850 mg potahované tablety** pioglitazonum/metformini hydrochloridum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Competact a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Competact užívat
3. Jak se přípravek Competact užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Competact uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Competact a k čemu se používá**

Přípravek Competact obsahuje pioglitazon a metformin. Je to antidiabetický lék, který se používá u dospělých k léčbě diabetu mellitu 2. typu (cukrovka nevyžadující aplikaci inzulínu), pokud léčba samotným metforminem není dostatečná. Tento 2. typ cukrovky se obvykle objevuje v dospělosti, zejména u pacientů s nadváhou a tam, kde buď není produkován dostatek inzulínu (hormon, který kontroluje hladinu krevního cukru), nebo kde nemůže být vlastní inzulín efektivně využit. Po 3 až 6 měsících od začátku léčby Vás lékař zkontroluje, zda má přípravek Competact správný účinek.

Trpíte-li cukrovkou 2. typu, přípravek Competact pomáhá upravit hladinu Vašeho krevního cukru tím, že pomůže Vašemu organismu lépe využívat vlastní inzulín.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Competact užívat**

##### **Neužívejte přípravek Competact**

- jestliže jste alergický(á) na pioglitazon, metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte srdeční selhání nebo jste ho měl(a) v minulosti.
- jestliže jste nedávno prodělal(a) infarkt myokardu, máte závažné oběhové problémy, včetně šoku, nebo dýchací potíže.
- máte-li onemocněním jater.
- jestliže pijete velké množství alkoholu (buď denně, nebo čas od času).
- pokud máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykémií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjemem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz bod „Riziko laktátové acidózy“) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže máte nebo jste měl(a) rakovinu močového měchýře.
- jestliže máte krev v moči a Váš lékař tento stav ještě nevyšetřil.
- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.
- jestliže máte závažnou infekci nebo jste dehydratován(a).



- půjdete-li brzy na určitý typ rentgenového vyšetření, při kterém Vám bude do krevního oběhu vpravena kontrastní látka, sdělte to svému lékaři, protože na určitou dobu před vyšetřením a po něm musíte přípravek Competact přestat užívat.
- jestliže kojíte.

### **Upozornění a opatření**

Než začnete přípravek Competact užívat, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem (viz také bod 4):

- jestliže máte problémy se srdcem. U některých pacientů s dlouhotrvajícím diabetes mellitus a srdečním onemocněním nebo předchozí mozkovou mrtvicí, kteří byli léčeni pioglitazonem a inzulínem zároveň, došlo k rozvoji srdečního selhání. Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud zaznamenáte příznaky srdečního selhání, jako je neobvyklá dušnost nebo rychlý nárůst tělesné hmotnosti nebo ohraničený otok (edém).
- jestliže Váš organismus zadržuje vodu (retence tekutin) nebo máte problémy se selháváním srdce, zvláště pokud jste starší 75 let. Jestliže užíváte protizánětlivé léky, které mohou rovněž způsobit zadržování vody v těle a otoky, informujte o tom svého lékaře.
- jestliže máte zvláštní typ oční choroby, která se nazývá makulární edém (otok zadní části oka), sdělte svému lékaři, pokud si všimnete jakékoli změny zraku.
- jestliže máte cysty na vaječnicích (syndrom polycystických ovárií). Zde může být vyšší riziko otěhotnění, protože při užívání přípravku Competact můžete mít znovu ovulaci. Používejte vhodnou antikoncepci, abyste se vyhnula neplánovanému těhotenství.
- jestliže máte jaterní problémy. Před začátkem užívání přípravku Competact Vám bude odebrána krev, aby byla zkontrolována funkce jater. Tyto kontroly se mohou pravidelně opakovat. Informujte co nejdříve svého lékaře, pokud zaznamenáte příznaky jaterní poruchy (například pocit na zvracení bez vysvětlení, zvracení, bolest žaludku, únava, ztráta chuti k jídlu a/nebo tmavá moč), protože by měly být zkontrolovány Vaše jaterní funkce.

Mohou se objevit změny ve Vašem krevním obrazu (anémie).

### **Riziko laktátové acidózy**

Přípravek Competact může způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Competact na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací** (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

**Ukončete užívání přípravku Competact a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy**, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení,
- bolest žaludku (bolest břicha),
- svalové křeče,
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou,
- problémy s dýcháním,
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Během léčby přípravkem Competact bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Competact v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Competact ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

### **Hypoglykemie**

Pokud užíváte přípravek Competact společně s dalšími antidiabetickými léky, je pravděpodobnější, že by hladina Vašeho krevního cukru mohla klesat pod normální hodnoty (hypoglykemie). Jestliže se u Vás projeví příznaky hypoglykemie, jako např. slabost, závrať, zvýšené pocení, zrychlený srdeční tep, poruchy zraku nebo potíže se soustředěním, snězte trochu cukru, aby se Vám hladina cukru v krvi opět zvýšila. Pokud si nejste jisti, jak tyto příznaky rozpoznat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka. Doporučujeme, abyste měli stále u sebe kostky cukru, bonbóny, sušenky nebo ovocný džus s obsahem cukru.

### **Zlomeniny kostí**

U pacientů, zejména u žen, užívajících pioglitazon byla pozorována vyšší četnost zlomenin kostí. Tuto skutečnost vezme při léčbě cukrovky Váš lékař v úvahu.

### **Děti a dospívající**

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let se nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Competact**

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Competact ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Competact ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávku přípravku Competact. Je zvláště důležité uvést následující:

- gemfibrozil (užívá se ke snížení hladiny cholesterolu)
- rifampicin (užívá se k léčbě tuberkulózy a jiných infekcí)
- cimetidin (užívá se ke snížení žaludeční kyselosti)
- glukokortikoidy (užívají se k léčbě zánětu)
- beta-2-agonisté (užívají se k léčbě astmatu)
- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika),
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib),
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (enzymu angiotenzin-konvertázy (ACE) inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).

### **Přípravek Competact s alkoholem**

Během užívání přípravku Competact se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Riziko laktátové acidózy“).

### **Těhotenství a kojení**

- musíte sdělit svému lékaři, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět. Užívání přípravku Competact v těhotenství se nedoporučuje. Pokud si přejete otěhotnět, Váš lékař Vám doporučí přerušit léčbu tímto přípravkem.
- neužívejte přípravek Competact, pokud kojíte nebo plánujete kojit své dítě (viz bod „Neužívejte přípravek Competact“).

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento přípravek neovlivní Vaši schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje, buďte však opatrný(á), pokud se u Vás objeví poruchy zraku.

### **Competact obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Competact užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta dvakrát denně. V případě potřeby Vám lékař může naordinovat jiné dávkování. Pokud máte sníženou funkci ledvin, může Vám lékař předepsat nižší dávku přípravku, kterou může být nutné podávat ve formě jednosložkových tablet pioglitazonu a metforminu.

Tabletu byste měl(a) spolknout a zapít sklenicí vody. Měl(a) byste užívat své tablety s jídlem nebo těsně po jídle, abyste snížil(a) příznaky žaludeční nevolnosti.

Držíte-li při cukrovce zvláštní dietu pro diabetiky, pokračujte v ní i při léčbě přípravkem Competact.

Pravidelně sledujte svoji váhu, v případě jejího zvýšení to sdělte lékaři.

Lékař Vás v průběhu léčby přípravkem Competact bude pravidelně zvat k odběrům krve z důvodů kontroly funkce Vašich jater. Alespoň jednou za rok (nebo častěji, pokud jste již starší osoba nebo máte problémy s ledvinami) Vám lékař zkontroluje správnou funkci ledvin.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Competact, než jste měl(a)**

Pokud omylem užijete více tablet přípravku nebo přípravek užije dítě nebo někdo jiný, sdělte to okamžitě lékaři nebo lékárníkovi. Váš krevní cukr by mohl klesnout pod normální hladinu a tuto hladinu lze zvýšit požitím cukru. Doporučuje se nosit s sebou kostku cukru, sladkost, sušenku nebo slazený ovocný džus.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Competact, než jste měl(a), může se u Vás projevit laktátová acidóza. (viz bod „Riziko laktátové acidózy“).

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Competact**

Užívejte přípravek Competact každý den, jak Vám bylo předepsáno. Zapomenete-li si dávku vzít, pak zapomenutou dávku vynechte a vezměte si následující dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Competact**

K dosažení správného léčebného účinku je třeba přípravek Competact užívat každý den. Pokud jste přestal(a) užívat přípravek Competact, může se zvýšit hladina krevního cukru. Informujte svého lékaře dříve, než přestanete lék užívat.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přípravek Competact může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Riziko laktátové acidózy“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Competact a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

U pacientů užívajících přípravek Competact byla zaznamenána rakovina močového měchýře a to s frekvencí méně častou (může postihnout až 1 ze 100 lidí). Projevy a příznaky zahrnují krev v moči, bolest při močení nebo náhlé nucení na močení. Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, informujte o tom co nejdříve svého lékaře.

Zlomeniny kostí se vyskytly často (mohou postihnout až 1 z 10 lidí) u žen užívajících Competact a byly hlášeny i u mužů (četnost výskytu z dostupných údajů nelze určit) užívajících Competact. Pokud pozorujete takové nežádoucí účinky, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Bylo hlášeno rozmazané vidění v důsledku otoku (nebo přítomnosti tekutiny) v zadní části oka (makulární edém) (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit). Pokud se u Vás tyto příznaky objeví poprvé, sdělte to neprodleně svému lékaři. Také pokud již máte rozmazané vidění a příznaky se zhorší, sdělte to neprodleně svému lékaři.

U pacientů užívajících přípravek Competact byly hlášeny alergické reakce s četností výskytu „není známo“ (nelze ji z dostupných údajů určit). Přestaňte užívat tento léčivý přípravek a vyhledejte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce včetně kopřivky, otoku tváře, rtů, jazyka nebo krku, který může způsobit dechové nebo polykací obtíže.

Následující nežádoucí účinky se vyskytly u některých pacientů užívajících přípravek Competact.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- bolest žaludku
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- průjem
- ztráta chuti k jídlu

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- místní otoky (edémy)
- zvýšení tělesné hmotnosti
- bolesti hlavy
- infekce dýchacího ústrojí
- poruchy zraku
- bolesti kloubů
- impotence
- krev v moči
- chudokrevnost (anémie)
- snížená citlivost
- poruchy chuti

Méně časté (může postihnout až 1 ze 100 lidí)

- zánět vedlejších dutin nosních (sinusitida)
- nadýmání
- nespavost (insomnie)

Velmi vzácné (může postihnout až 1 uživatele z 10 000)

- snížení hladiny vitamínu B<sub>12</sub> v krvi
- zčervenání kůže

- svědění kůže
- vystouplá a svědivá vyrážka (kopřivka)

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- zánět jater (hepatitida)
- játra nepracují tak, jak by měla (změny hladiny jaterních enzymů)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Competact uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na krabici a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Competact obsahuje**

- Léčivými látkami jsou pioglitazonum a metformini hydrochloridum. Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 15 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a metformini hydrochloridum 850 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, povidon K 30, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát, hypromelóza, makrogol 8000, mastek a oxid titaničitý (E171).

### **Jak přípravek Competact vypadá a co obsahuje toto balení**

Potahované tablety (tablety) jsou bílé až bělavé, protáhlé, konvexní, s označením „15 / 850“ na jedné straně a „4833M“ na straně druhé. Dodávají se v Al/Al blistrech v baleních po 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, jako multipack po 196 (2 x 98) tabletách nebo v Al/Al perforovaných jednodávkových blistrech obsahujících 60 x 1 tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

### **Výrobce**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována (MM/RRRR).**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>