

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Competact 15 mg/850 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (*pioglitazone*) (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda (*metformin hydrochloride*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, apvalkotas, ar iespaidumu '15 / 850' vienā pusē un '4833M' otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Competact ir paredzēts kā otrās kārtas līdzeklis 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, it īpaši pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri nevar sasniegt pietiekamu glikēmijas kontroli, izmantojot tikai maksimāli panesamo perorāli lietojamā metformīna devu.

3–6 mēnešus pēc pioglitazona terapijas uzsākšanas atkārtoti jāizvērtē pacientu stāvoklis, lai novērtētu, vai atbildes reakcija uz ārstēšanu ir atbilstoša (piemēram, HbA<sub>1c</sub> samazināšanās). Pacientiem, kuriem nav vērojama atbilstoša atbildes reakcija, pioglitazona lietošana jāpārtrauc. Ņemot vērā ilgstošas terapijas iespējamo risku, zāļu parakstītājiem turpmākās regulārās pacientu pārbaudēs jāpārlicinās, ka pioglitazona terapijas ieguvums joprojām ir saglabāts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

#### Pieaugušie ar normālu nieru darbību (GFA $\geq$ 90 ml/min)

Competact ieteicamā deva ir 30 mg pioglitazona dienā un 1 700 mg metformīna hidrohlorīda dienā (šo devu var uzņemt, lietojot vienu tableti Competact 15 mg/850 mg divas reizes dienā).

Pirms pacients pāriet uz Competact, ir jāapsver pioglitazona devas pielāgošana (pievienojot optimālajai metformīna devai).

Var apsvērt tiešu pāreju no metformīna monoterapijas uz Competact, ja tas atbilst klīniskajam stāvoklim.

#### Īpašas pacientu grupas

#### Vecāka gadagājuma pacientiem

Tā kā metformīns izdalās caur nierēm, un vecāka gadagājuma pacientiem ir nosliece uz pavājinātu nieru darbību, tiem pacientiem, kas lieto Competact, regulāri jākontrolē nieru funkcionālais stāvoklis (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana jāuzsāk ar mazāko pieejamo devu un deva jāpalielina pakāpeniski, īpaši, ja pioglitazonu lieto kombinācijā ar insulīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu "Šķidruma aizture un sirds mazspēja").

### *Nieru darbības traucējumi*

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu saturošām zālēm un vismaz reizi gadā ārstēšanas periodā. Pacientiem ar paaugstinātu nieru darbības traucējumu progresēšanas risku un gados vecākiem cilvēkiem nieru darbība jānovērtē biežāk, piemēram, reizi 3–6 mēnešos.

Kopējo maksimālo metformīna dienas devu vajadzētu sadalīt 2–3 dienas devās. Pacientiem ar GFĀ < 60 ml/min pirms metformīna lietošanas sākšanas jāpārskata faktori, kas var palielināt laktacidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja nav pieejamas atbilstoša stipruma Competact, jāizmanto atsevišķi monokomponenti, nevis fiksētas devas kombinācija.

GFĀ ml/min	Metformīns	Pioglitazona
60–89	Maksimālā dienas deva ir 3 000 mg Ja nieru darbība pavājinās, jāapsver devas samazināšana.	Devas pielāgošana nav nepieciešama Maksimālā diennakts deva ir 45 mg.
45–59	Maksimālā dienas deva ir 2 000 mg Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	
30–44	Maksimālā dienas deva ir 1 000 mg. Sākuma deva ir ne vairāk kā puse no maksimālās devas.	
< 30	Metformīns ir kontrindicēts	

### *Aknu darbības traucējumi*

Competact nedrīkst lietot pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Competact drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Tabletes norij, uzdzerot glāzi ūdens. Lietojot Competact ēšanas laikā vai arī uzreiz pēc tam, var samazināt gastrointestinālos traucējumus, kas saistīti ar metformīna lietošanu.

### 4.3. Kontrindikācijas

Competact ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- ar I–IV pakāpes sirds mazspēju vai sirds mazspēju anamnēzē (pēc Ņujorkas Sirds Asociācijas (NYHA) klasifikācijas);
- urīnpūšļa vēzi vai urīnpūšļa vēzi anamnēzē;
- neprecizētu makroskopisku hematūriju;
- ar akūtu vai hronisku slimību, kura var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēju, nesēn pārciestu miokarda infarktu, šoku;
- ar aknu darbības traucējumiem;
- ar akūtu alkohola intoksikāciju, alkoholismu;
- jebkurš no akūtas metaboliskās acidozes veidiem (piemēram, laktacidoze, diabētiskā ketoacidoze)
- diabēta prekomu;
- smaga nieru mazspēja ( $GF\bar{A} < 30$  ml/min)
- ar akūtiem stāvokļiem, kas var ietekmēt nieru darbību:
  - dehidratāciju;
  - smagu infekciju;
  - šoku.
- jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāru ievadīšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- barojot ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav klīniskas pieredzes pioglitazona lietošanai kombinācijā ar citiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem.

#### Laktacidoze

Laktacidoze ir ļoti reta, bet nopietna metaboliska komplikācija, ko visbiežāk novēro akūtas nieru darbības pavājināšanās, kardiorespiratoras slimības vai sepses gadījumā. Akūtas nieru darbības pavājināšanās gadījumā notiek metformīna uzkrāšanās, kas paaugstina laktacidozes risku.

Dehidratācijas (smagas caurejas vai vemšanas, drudža vai samazinātas šķidruma uzņemšanas) gadījumā Competact lietošana īslaicīgi jāpārtrauc un ieteicams sazināties ar veselības aprūpes speciālistu.

Pacientiem, kuri lieto metformīnu, jāievēro piesardzība, sākot terapiju ar zālēm, kas var ietekmēt nieru darbību (piemēram, antihipertensīviem līdzekļiem, diurētiskiem līdzekļiem un nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL)). Citi laktacidozes riska faktori ir pārmērīga alkohola lietošana, aknu mazspēja, nepietiekami kontrolēts cukura diabēts, ketoze, ilgstoša badošanās, visi stāvokļi, kas saistīti ar hipoksiju, kā arī vienlaikus lietotas zāles, kas varētu izraisīt laktacidozi (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Pacienti un/vai aprūpētāji jāinformē par laktacidozes risku. Laktacidozei raksturīga acidotiska aizdusa, sāpes vēderā, muskuļu krampji, astēnija un hipotermija, kam seko koma. Ja ir aizdomas par laktacidozes simptomiem, pacientam jāpārtrauc Competact lietošana un nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība. Diagnosticējošos laboratorijas testos vēro pazeminātu pH līmeni asinīs ( $< 7,35$ ), paaugstinātu laktātu līmeni plazmā ( $> 5$  mmol/l) un palielinātu anjonu starpību un laktāta/piruvāta attiecību.

## Nieru darbība

GFĀ jānovērtē pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri ārstēšanas periodā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Metformīna lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar GFĀ < 30 ml/min, un tā ir īslaicīgi jāpārtrauc, ja konstatēti stāvokļi, kas var ietekmēt nieru darbību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## Šķidruma aizture un sirds mazspēja

Pioglitazons var radīt šķidruma aizturi organismā, kas var pastiprināt vai arī izraisīt sirds mazspēju. Ārstējot pacientus, kuriem ir vismaz viens hroniskas sirds mazspējas attīstības riska faktors (piem., miokarda infarkts vai simptomātiska koronāro artēriju slimība anamnēzē, vai gados vecāki pacienti), ārstam jāsaņem ārstēšana ar viszemāko devu un tā jāpalielina pakāpeniski. Jānovēro, vai pacientiem, īpaši tiem, kuriem ir samazināta sirds rezerve, neparādās sirds mazspējas, ķermeņa masas palielināšanās vai tūskas pazīmes un simptomi. Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par sirds mazspējas gadījumiem, kad pioglitazonu lietoja kopā ar insulīnu, kā arī gadījumos, kad pioglitazonu lietoja pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē. Tā kā gan insulīna, gan pioglitazona lietošanas laikā novērota šķidruma aizture, vienlaicīga insulīna un Competact lietošana var palielināt tūskas veidošanās risku. Pēc reģistrācijas periodā ir ziņots arī par perifēru tūsku un sirds mazspēju pacientiem, kuri vienlaikus lieto pioglitazonu un nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus, ieskaitot selektīvus COX-2 inhibitorus. Pasliktinoties sirdsdarbībai, pioglitazona lietošana jāpārtrauc.

Ir veikts kardiovaskulāra iznākuma pētījums ar pioglitazonu pacientiem līdz 75 gadu vecumam ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē. Pioglitazons vai placebo tika pievienots esošai pretdiabēta un kardiovaskulārai terapijai līdz 3,5 gadiem ilgi. Šajā pētījumā biežāk tika ziņots par sirds mazspējas attīstības gadījumiem, taču mirstība šajā pētījumā nepalielinājās.

## Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem jāievēro piesardzība, lietojot kombinācijā ar insulīnu, jo pastāv paaugstināts smagas sirds mazspējas risks.

Ņemot vērā ar vecumu saistītos riskus (galvenokārt urīnpūšļa vēža, kaulu lūzumu un sirds mazspējas risku), gados vecākiem cilvēkiem rūpīgi jāizvērtē risku un ieguvumu samērs gan pirms ārstēšanas, gan tās laikā.

## Urīnpūšļa vēzis

Veicot kontrolētu klīnisko pētījumu metaanalīzi, tika konstatēts, ka pioglitazona grupā urīnpūšļa vēža gadījumi bija biežāki (19 gadījumi uz 12506 pacientiem, 0,15%) nekā kontroles grupās (7 gadījumi uz 10212 pacientiem, 0,07%), RK = 2,64 (95% TI 1,11–6,31, P = 0,029). Pēc tam, kad no analīzes tika izslēgti pacienti, kuri urīnpūšļa vēža diagnosticēšanas brīdī pētījuma zāļu iedarbībai bija pakļauti mazāk par gadu, pioglitazona grupā palika 7 gadījumi (0,06%), bet kontroles grupās — 2 gadījumi (0,02%). Arī epidemioloģiskie pētījumi norādīja uz dati ļauj domāt par nedaudz paaugstinātu urīnpūšļa vēža risku ar pioglitazonu ārstētiem diabēta pacientiem, lai gan ne visi pētījumi norādīja uz statistiski nozīmīgi palielinātu risku.

Urīnpūšļa vēža riska faktori jāizvērtē pirms pioglitazona terapijas uzsākšanas (riski faktori ir vecums, smēķēšanas anamnēze, atsevišķu arodfaktoru un ķīmijterapijas līdzekļu ietekme, piemēram, ciklofosfamīds vai iepriekšēja staru terapija iegurņa rajonā). Pirms uzsāk terapiju ar pioglitazonu, jāizmeklē jebkāda veida makroskopiska hematūrija.

Pacientiem jāsniedz norādījumi nekavējoties griezties pie ārsta, ja terapijas laikā parādās makroskopiska hematūrija vai citi simptomi, tādi kā dizūrija vai neatliekama vajadzība urinēt.

## Aknu darbības kontrole

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā saņemti reti ziņojumi par aknu enzīmu paaugstināšanos un hepatocelulāru disfunkciju saistītā ar pioglitazona lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai gan ļoti retos gadījumos ziņots par letālu iznākumu, cēloniska sakarība nav noteikta. Tādēļ ar Competact ārstētiem pacientiem ieteicams regulāri pārbaudīt aknu enzīmu līmeni. Pirms Competact terapijas sākšanas aknu enzīmu līmenis jāpārbauda visiem pacientiem. Competact terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar sākotnēji paaugstinātu aknu enzīmu līmeni (AlAT > 2,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai ar kādām citām aknu slimības pazīmēm.

Pēc Competact terapijas sākšanas aknu enzīmus ieteicams pārbaudīt periodiski, ņemot vērā klīnisko novērtējumu. Ja Competact terapijas laikā AlAT līmenis 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, pēc iespējas ātrāk atkārtoti jāpārbauda visu aknu enzīmu līmenis. Ja AlAT saglabājas trīsreiz augstākā līmenī nekā normas augšējā robeža, ārstēšanu jāpārtrauc. Ja kādam pacientam rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija un/vai tumšs urīns, jāpārbauda aknu enzīmu līmenis. Lēmums par Competact terapijas turpināšanu pacientam jāpieņem, ņemot vērā laboratorisko izmeklējumu rezultātus. Ja rodas dzelte, zāļu lietošana jāpārtrauc.

## Ķermeņa masas palielināšanās

Ar pioglitazonu veiktos klīniskos pētījumos novērota ar devu saistīta ķermeņa masas palielināšanās, kas var būt tauku uzkrāšanās dēļ, vai atsevišķos gadījumos saistīta ar šķidruma aizturi. Dažos gadījumos ķermeņa masas palielināšanās var būt sirds mazspējas simptoms, tāpēc rūpīgi jākontrolē pacienta ķermeņa masa.

## Hematoloģija

Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu novērota neliela hemoglobīna (4% relatīvā samazināšanās) un hematokrīta (4,1% relatīvā samazināšanās) rādītāju pazemināšanās vienlaikus ar hemodilūciju. Līdzīgas pārmaiņas novērotas ar metformīnu (relatīva hemoglobīna 3-4% un hematokrīta 3,6-4,1% rādītāju pazemināšanās) pacientiem, kuri tika ārstēti salīdzinošā kontrolētā klīniskā pētījumā ar pioglitazonu.

## Hipoglikēmija

Pacienti, kuri saņem pioglitazonu divkāršā perorālā terapijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, var būt pakļauti ar devu saistītam hipoglikēmijas riskam, un var būt nepieciešama sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas samazināšana.

## Redzes traucējumi

Pēcreģistrācijas ziņojumi par jaunas slimības sākumu vai diabētiskas makulas tūskas pastiprināšanos ar turpmāku redzes pasliktināšanos ir saņemti saistībā ar tiazolidīndioniem, ieskaitot pioglitazonu. Daudzi no šiem pacientiem ir sūdzējušies par vienlaicīgu perifēru tūsķu. Nav noskaidrots, vai makulas tūskai ir tieša saistība ar pioglitazonu, bet, nozīmējot zāles, jāņem vērā makulas tūskas iespēju, ja pacients sūdzas par redzes traucējumiem; jāapsver piemēroti oftalmoloģiski risinājumi.

## Operācijas

Tā kā Competact satur metformīna hidrohlorīdu, tā lietošana jāpārtrauc, kad tiek veikta operācija ar vispārējo, spinālo vai epidurālo anestēziju. Ārstēšanu var atsākt ne agrāk kā 48 stundas pēc operācijas vai perorālās barošanas atsākšanas, ja nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu.

## Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt kontrastvielas inducētu nefropātiju, kas veicina metformīna uzkrāšanos un paaugstinātu laktacidozes risku. Competact lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

## Policistisku olnīcu sindroms

Pastiprinātas insulīna darbības rezultātā ārstēšana ar pioglitazonu pacientēm ar policistisku olnīcu sindromu var atjaunot ovulāciju. Šīm pacientēm pastāv grūtniecības iestāšanās iespējamība. Pacientes jābrīdina par grūtniecības iestāšanās iespējamību un, ja viņas vēlas grūtniecību vai tā ir jau iestājusies, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## Citi

Palielināts kaulu lūzumu biežums sievietēm konstatēts, veicot apvienotu analīzi par kaulu lūzumu nevēlamām blakusparādībām randomizētajos, kontrolētajos, dubultmaskētajos kliniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aprēķinātais lūzumu biežums bija 1,9 lūzumi uz 100 pacientgadiem sievietēm, kuras ārstētas ar pioglitazonu, un 1,1 lūzums uz 100 pacientgadiem sievietēm, kuras ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Tādēļ sievietēm, kuras lietoja pioglitazonu, novērotā lūzumu riska palielināšanās šai datu kopā ir 0,8 lūzumi uz 100 lietošanas pacientgadiem.

Daži epidemioloģiski pētījumi liecina par līdzīgi paaugstinātu lūzumu risku gan vīriešiem, gan sievietēm. Veicot ilgstošu ar pioglitazonu ārstētu pacientu aprūpi, jāņem vērā lūzumu risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pioglitazons jālieto ar piesardzību pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto arī citohroma P450 2C8 inhibitorus (piemēram, gemfibrozilu) vai induktorus (piemēram, rifampicīnu). Stingri jāseko glikēmijas kontrolei. Jāapsver pioglitazona devas pielāgošana ieteicamo devu robežās vai izmaiņas diabēta terapijā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nav oficiālu pētījumu par Competact mijiedarbību. Turpmākie apgalvojumi atspoguļo informāciju, kas ir pieejama par atsevišķām aktīvajām vielām (pioglitazonu un metformīnu).

## Metamorfīns

### Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

#### *Alkohols*

Alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, jo īpaši badošanās, nepietiekama uztura vai aknu darbības traucējumu gadījumos.

#### *Jodu saturošas kontrastvielas*

Competact lietošana jāpārtrauc pirms radioloģiskā izmeklējuma vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā 48 stundas pēc izmeklējuma, un tikai pēc tam, kad nieru darbība ir atkārtoti pārbaudīta un atzīta par stabilu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### Zāļu kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību

Dažas zāles var nelabvēlīgi ietekmēt nieru darbību un paaugstināt laktacidozes risku, piemēram, NSPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes (COX) II inhibitorus, angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti un diurētiskie līdzekļi, it sevišķi cilpas

diurētiskie līdzekļi. Sākot terapiju vai lietojot šīs zāles kombinācijā ar Competact, nepieciešams rūpīgi monitorēt nieru darbību.

Katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas nieru kanāliņu sekrēcijas procesā (piem., cimetidīns) var mijiedarboties ar metformīnu, konkurējot ar kopīgo nieru kanāliņu transporta sistēmu. Pētījums, kurā piedalījās septiņas praktiski veselas brīvprātīgas personas, pierādīja, ka cimetidīns, kas tika lietots pa 400 mg divas reizes dienā, palielināja metformīna sistēmisko iedarbību (AUC) par 50% un  $C_{max}$  par 81%. Tādējādi, papildus nozīmējot katjonus saturošas zāles, kas tiek izvadītas nieru kanāliņu sekrēcijas procesā, ir stingri jākontrolē glikēmija, un izmainot diabēta ārstēšanu, ir jāveic devas pielāgošana saskaņā ar ieteiktajām devām.

### Pioglitazons

Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P540 2C8 inhibitors) izraisītu trīskāršu pioglitazona AUC palielināšanos. Tā kā pastāv ar devu saistīta nevēlamu blakusparādību pieauguma iespēja, vienlaicīgi lietojot gemfibrozilu, var būt nepieciešams samazināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar rifampicīnu (citohroma P540 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona AUC samazināšanos par 54%. Lietojot kopā ar rifampicīnu, var būt nepieciešams palielināt pioglitazona devu. Uzmanīgi jāseko glikēmijas kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Glikokortikoidiem (lietojot sistēmiski un lokāli), bēta-2 agonistiem un diurētiskiem līdzekļiem piemīt iekšēja hiperglikēmiska aktivitāte. Pacientam jābūt informētam par to un biežāk jākontrolē glikozes līmenis asinīs, sevišķi terapijas sākumā. Ja nepieciešams, antihiperglikēmisko zāļu devu jāpielāgo citu zāļu terapijas un tās pārtraukšanas laikā.

AKE inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Ja nepieciešams, antihiperglikēmisko zāļu devu jāpielāgo citu zāļu terapijas un tās pārtraukšanas laikā.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē digoksīna, varfarīna, fenpropumona un metformīna farmakokinētiku un farmakodinamiku. Pētījumi cilvēkiem neliecina par galvenā inducējamā citohroma P450, 1A, 2C8/9 un 3A4 indukciju. *In vitro* pētījumos nav konstatēta citohroma P450 apakštipu inhibēšana. Tādēļ mijiedarbība ar vielām, ko metabolizē šie enzīmi, piemēram, ar perorāliem pretapaugļošanās līdzekļiem, ciklosporīnu, kalcija kanālu blokatoriem un hidroksimetilglutarilkoenzīma A (HMGCoA) reduktāzes inhibitoriem, nav raksturīga.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Preklīniski vai klīniski dati par Competact ietekmi uz grūtniecību vai barošanu ar krūti nav pieejami.

#### Sievietes reproduktīvā vecumā / Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Competact sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Ja paciente plāno grūtniecību, ārstēšana ar Competact jāpārtrauc.

#### Grūtniecība

##### *Risks, kas saistīts ar pioglitazona lietošanu*

Dati par pioglitazona lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem nepierāda teratogēnus efektus, bet pierāda ar farmakoloģisko darbību saistītu fetotoksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### *Risks, kas saistīts ar metformīna lietošanu*

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda teratogēnus efektus. Nelieli klīniski pētījumi nav uzrādījuši, ka metformīns izraisa malformācijas.



Competact grūtniecības laikā nevajadzētu lietot. Ja grūtniecība ir iestājusies, ārstēšana ar Competact jāpārtrauc.

#### Barošana ar krūti

Gan pioglitazons, gan metformīns ir konstatēti žurku mātišu pienā. Nav zināms, vai, barojot ar krūti, bērns tiek pakļauts zāļu iedarbībai. Tāpēc sievietes, kuras baro ar krūti Competact nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Fertilitāte

Dzīvnieku fertilitātes pētījumos netika novērota pioglitazona ietekme uz pārošanos, apaugļošanos vai fertilitātes rādītājiem.

Metformīns neietekmēja žurku tēviņu vai mātišu fertilitāti, pat pielietojot devu 600 mg/kg dienā, kas, salīdzinot ķermeņa virsmas laukumu, aptuveni trīs reizes pārsniedz maksimālo cilvēkam ieteicamo devu.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Competact neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr personām, kurām novēro redzes traucējumus, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila apkopojums

Tika veikti klīniskie pētījumi ar Competact tabletēm un pioglitazona un metformīna vienlaikus lietošanu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu, var būt sāpes vēderā, caureja, apetītes zudums, slikta dūša un vemšana – šīs blakusparādības vērojamas ļoti bieži, bet parasti vairumā gadījumu pāriet spontāni. Laktacidoze, kas ir nopietna blakusparādība, iespējama ļoti reti (< 1/10 000) (skatīt 4.4. apakšpunktu), un citas blakusparādības kā kaulu lūzumi, ķermeņa masas palielināšanās un tūska iespējamas bieži ( $\geq 1/100$  līdz < 1/10) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas dubultmaskētos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē, minētas tālāk saskaņā ar MedDRA ieteiktajiem terminiem pēc sistēmas orgānu grupas un absolūtā sastopamības biežuma. Sastopamības biežums noteikts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz < 1/10); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz < 1/100); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz < 1/1\ 000); ļoti reti (< 1/10\ 000); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas to biežuma un tad nopietnības samazinājuma secībā.

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Pioglitazons	Metformīns	Competact
<b>Infekcijas un infestācijas</b>			
augšējo elpceļu infekcija	bieži		bieži
sinusīts	retāk		retāk
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>			
urīnpūšļa vēzis	retāk		retāk
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>			
anēmija			bieži
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			
paaugstināta jutība un alerģiskas reakcijas <sup>1</sup>	nav zināmi		nav zināmi

Nevēlamā blakusparādība	Nevēlamo blakusparādību biežums		
	Pioglitazons	Metformīns	Competact
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>			
samazināta B12 vitamīna absorbcija <sup>2</sup>		ļoti reti	ļoti reti
laktacidoze		ļoti reti	ļoti reti
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>			
hipoestēzija	bieži		bieži
bezmiegs	retāk		retāk
galvassāpes			bieži
garšas sajūtas traucējumi		bieži	bieži
<b>Acu bojājumi</b>			
redzes traucējumi <sup>3</sup>	bieži		bieži
makulas tūska	nav zināmi		nav zināmi
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi<sup>4</sup></b>			
vēdersāpes		ļoti bieži	ļoti bieži
caureja		ļoti bieži	ļoti bieži
meteorisms			retāk
apetītes zudums		ļoti bieži	ļoti bieži
slikta dūša		ļoti bieži	ļoti bieži
vemšana		ļoti bieži	ļoti bieži
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>			
hepatīts <sup>5</sup>		nav zināmi	nav zināmi
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>			
eritēma		ļoti reti	ļoti reti
nieze		ļoti reti	ļoti reti
nātrene		ļoti reti	ļoti reti
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>			
kaulu lūzumi <sup>6</sup>	bieži		bieži
artralģija			bieži
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			
hematūrija			bieži
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>			
erektīlā disfunkcija			bieži
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>			
tūska <sup>7</sup>			bieži
<b>Izmeklējumi</b>			
ķermeņa masas pieaugums <sup>8</sup>	bieži		bieži
alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās <sup>9</sup>	nav zināmi		nav zināmi
izmaiņas aknu funkcionālajos testos <sup>5</sup>		nav zināmi	nav zināmi

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

<sup>1</sup>Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām ar pioglitazonu ārstētiem pacientiem. Reakcijas ietver anafilaksi, angioedēmu un nātreni.

<sup>2</sup>Ilgstoša metformīna lietošana bija saistīta ar samazinātu B12 vitamīna uzsūkšanos un ar tā līmeņa samazināšanos serumā. Ieteicams ņemt vērā šo etioloģisko faktoru, ja pacientam novēro megaloblastisku anēmiju.

<sup>3</sup>Par redzes traucējumiem ziņots galvenokārt ārstēšanas sākumā, un tie saistīti ar glikozes līmeņa pārmaiņām asinīs, kas rada īslaicīgu lēcas pietūkumu un refrakcijas indeksa pārmaiņas.

<sup>4</sup> Kuņģa-zarnu trakta traucējumi visbiežāk parādās ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu pāriet spontāni.

<sup>5</sup> Atsevišķi ziņojumi: izmaiņas aknu funkcionālajos testos vai hepatīts, kas pāriet pēc metformīna lietošanas pārtraukšanas.

<sup>6</sup> Tika veiktas apvienotas analīzes par kaulu lūzumu nevēlamo blakusparādību ziņojumiem randomizētos, ar salīdzināmu terapiju kontrolētos, dubultmaskētos klīniskos pētījumos vairāk nekā 8100 pacientiem ar pioglitazonu ārstētās grupās un 7400 pacientiem ar salīdzināmu terapiju ārstētās grupās 3,5 gadus ilgi. Sievietēm, kuras lietoja pioglitazonu, tika novērots lielāks lūzumu biežums (2,6%) nekā sievietēm, kuras lietoja salīdzināmu terapiju (1,7%). Vīriešiem, kuri tika ārstēti ar pioglitazonu (1,3%), netika novērota kaulu lūzumu biežuma palielināšanās, vērtējot pret salīdzināmu terapiju (1,5%).

3,5 gadus ilgā *PROactive* pētījumā lūzumi bija 44/870 (5,1%; 1,0 lūzumi uz 100 pacientgadiem) ar pioglitazonu ārstētām sievietēm, salīdzinot ar 23/905 (2,5%; 0,5 lūzumi uz 100 pacientgadiem) sievietēm, kuras ārstētas ar salīdzināmu terapiju. Tādējādi šajā pētījumā novērotais lūzumu papildu risks ar pioglitazonu ārstētām sievietēm ir 0,5 lūzumi uz 100 pacientgadiem. Lūzumu biežuma palielināšanās ar pioglitazonu ārstētiem vīriešiem (1,7%), vērtējot pret salīdzināmu terapiju (2,1%), netika novērota. Pēcreģistrācijas periodā novēroti kaulu lūzumi gan vīriešiem, gan sievietēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<sup>7</sup> Aktīvos salīdzinošos kontrolētos pētījumos tūska tika reģistrēta 6,3% pacientu, kurus ārstēja ar pioglitazonu un metformīnu, savukārt, sulfonilurīnvielas atvasinājuma pievienošana metformīna terapijai tūska izraisīja 2,2% pacientu. Tūska parasti bija viegli vai mēreni izteikta un ārstēšanu nebija jāpārtrauc.

<sup>8</sup> Aktīvos salīdzinošos kontrolētos pētījumos, lietojot pioglitazonu monoterapijā, vidējā ķermeņa masas palielināšanās bija 2-3 kg gada laikā. Kombinētos pētījumos pioglitazona pievienošana metformīnam izraisīja ķermeņa masas palielināšanos vidēji par 1,5 kg gada laikā.

<sup>9</sup> Ar pioglitazonu veiktos klīniskos pētījumos ALAT paaugstināšanās, vairāk nekā trīs reizes pārsniedzot augšējo normas robežu, tika novērota tikpat bieži kā placebo grupā, bet retāk nekā metformīna vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu salīdzinājuma grupās. Ārstēšanas laikā ar pioglitazonu pazeminājās vidējais aknu enzīmu līmenis.

Kontrolētos klīniskajos pētījumos ziņojumi par sirds mazspēju pioglitazona terapijas gadījumā saņemti tikpat bieži cik placebo, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietotāju grupās, taču ziņojumu skaits bija lielāks, lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu. Iznākuma pētījumā pacientiem ar smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē smagas sirds mazspējas biežums bija par 1,6% lielāks, lietojot pioglitazonu nekā lietojot placebo, kad tos pievienoja terapijai, kuras sastāvdaļa bija insulīns. Tomēr tas neveicināja mirstības pieaugumu šajā pētījumā. Šajā pētījumā pacientiem, kas saņem pioglitazonu un insulīnu, lielāka pacientu ar sirds mazspēju procentuālā attiecība tika novērota pacientiem  $\geq 65$  gadu vecumā, salīdzinot ar pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem (9,7% salīdzinot ar 4,0%). Pacientiem, kas lieto insulīnu bez pioglitazona, sirds mazspējas biežums bija 8,2%  $\geq 65$  gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar 4,0% pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem. Par sirds mazspēju ziņots pioglitazona plašas lietošanas laikā, un biežāk, ja pioglitazons tika lietots kombinācijā ar insulīnu, vai pacientiem ar sirds mazspēju anamnēzē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos pacienti ir lietojuši pioglitazonu lielākā devā nekā ieteiktā augstākā deva – 45 mg dienā. Maksimālā deva, par ko ir ziņots, ir 120 mg dienā četras dienas, tad 180 mg dienā septiņas dienas, un tas neizraisīja nekādus simptomus.

Metformīna izteikta pārdozēšana (vai vienlaikus pastāvošs laktoacidozes risks) var izraisīt laktoacidozi, kas ir neatliekams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Visefektīvākā metode laktāta un metformīna izvadīšanai ir hemodialīze.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošo zāļu kombinācijas, ATĶ kods: A10BD05.

Competact sastāvā ir kombinētas divas aktīvās vielas ar antihyperglikēmisku iedarbību, kurām ir papildinošs iedarbības mehānisms, lai uzlabotu glikēmijas kontroli pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu: pioglitazons – tiazolidīndionu grupas līdzeklis, un metformīna hidrohlorīds – biguanīdu grupas līdzeklis. Tiazolidīndioni galvenokārt iedarbojas, samazinot insulīnrezistenci, bet biguanīdi galvenokārt darbojas, samazinot endogēno glikozes produkciju aknās.

#### Pioglitazona un metformīna kombinācija

Nejausinātā, dubultmaskētā, paralēlo grupu pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar vidējo sākotnējo HbA<sub>1c</sub> 9,5% tika pētīta fiksēta pioglitazona 15 mg/metformīna 850 mg devas kombinācija tabletē, pielietojot divas reizes dienā (N = 201); pioglitazona 15 mg deva divas reizes dienā (N = 189) un metformīna 850 mg deva divas reizes dienā (N = 210). 12 nedēļas pirms sākumstāvokļa mērījumu veikšanas tika pārtraukta iepriekšējā pret diabēta zāļu lietošana. Pēc 24 ārstēšanas nedēļām, primārais mērķa parametrs – vidējā aritmētiskā HbA<sub>1c</sub> izmaiņa, salīdzinot ar sākumstāvokli kombinācijas grupā bija -1,83%; pioglitazona grupā -0,96% (p < 0,0001) un -0,99% metformīna grupā (p < 0,0001).

Šajā pētījumā konstatētās drošuma īpašības atspoguļo atsevišķo produktu zināmās nevēlamās blakusparādības un neliecina par jebkādam jaunām drošuma problēmām.

#### Pioglitazons

Pioglitazona darbība saistīta ar rezistences mazināšanu pret insulīnu. Pioglitazons darbojas, aktivējot specifiskus kodolu receptorus (peroksisomu proliferatoru aktivētos gamma receptorus), tādējādi palielinot aknu, taukaudu un skeleta muskuļu šūnu jutību pret insulīnu dzīvniekiem. Pierādīts, ka ārstēšana ar pioglitazonu mazina glikozes izdalīšanos no aknām un palielina perifērisko glikozes izmantošanu insulīna rezistences apstākļos.

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu uzlabojas tukšās dūšas un postprandiālās glikēmijas kontrole. Glikēmijas kontroles uzlabošanās saistīta ar insulīna koncentrācijas mazināšanos plazmā gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. Pioglitazona un gliklazīda monoterapijas salīdzinājuma klīniskais pētījums tika pagarināts līdz diviem gadiem, lai novērtētu laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim (nosaka pēc HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,0% pēc pirmajiem sešiem terapijas mēnešiem). Kaplan-Meier analīze liecināja par īsāku laiku līdz terapijas neefektivitātes brīdim ar gliklazīdu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar pioglitazona grupu. Pēc diviem gadiem glikēmijas kontrole (izteikta kā HbA<sub>1c</sub> < 8,0%) saglabājās 69% ar pioglitazonu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar 50% pacientu, kas saņēma gliklazīdu. Divus gadus ilgā kombinētas terapijas pētījumā, kurā salīdzināja pioglitazonu un gliklazīdu, pievienojot tos metformīnam, glikēmijas kontrole, izteikta kā vidējā HbA<sub>1c</sub> pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējiem

raksturlielumiem, pēc viena gada abās ārstēšanas grupās bija vienāda. HbA<sub>1c</sub> pasliktināšanās biežums otrā gada laikā pioglitazona lietošanas gadījumā bija mazāks nekā gliklazīda lietošanas gadījumā.

Ar placebo kontrolētā pētījumā pacienti ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, neskatoties uz trīs mēnešus ilgu insulīna optimizācijas periodu, tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupās uz 12 mēnešiem. Pacientiem, kuri saņēma pioglitazonu, HbA<sub>1c</sub> samazinājās vidēji par 0,45%, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuri turpināja saņemt insulīnu vienu pašu, kā arī samazinājās insulīna deva ar pioglitazonu ārstēto pacientu grupā.

HOMA analīze liecina, ka pioglitazons uzlabo bēta šūnu darbību, kā arī palielina jutību pret insulīnu. Divus gadus ilgi klīniskie pētījumi liecina par šīs iedarbības saglabāšanos.

Vienu gadu ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons nemainīgi statistiski nozīmīgi pazemināja albumīna/kreatinīna attiecību salīdzinājumā ar sākotnējo raksturlielumu.

Pioglitazona (45 mg monoterapijā salīdzinājumā ar placebo) iedarbība tika pētīta nelielā 18 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta slimniekiem. Pioglitazona terapijas laikā novēroja nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. Nozīmīgi mazinājās viscerālo tauku daudzums, bet ekstraabdominālo tauku daudzums palielinājās. Vienlaikus ar pioglitazona izraisītajām tauku sadales pārmaiņām novēroja insulīna jutības palielināšanos. Vairumā klīnisko pētījumu novērota kopējā plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju daudzuma samazināšanās vienlaikus ar ABL holesterīna līmeņa palielināšanos salīdzinājumā ar placebo, kā arī neliela, taču statistiski nenozīmīga, ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanās. Līdz divus gadus ilgos klīniskos pētījumos pioglitazons pazemināja kopējo plazmas triglicerīdu un brīvo taukskābju līmeni un paaugstināja ABL holesterīna līmeni salīdzinājumā ar placebo, metformīnu un gliklazīdu. Pioglitazons neizraisīja statistiski nozīmīgu ZBL holesterīna līmeņa paaugstināšanos salīdzinājumā ar placebo, bet metformīna un gliklazīda lietošanas gadījumā novēroja pazemināšanos. 20 nedēļu pētījumā pioglitazons ne tikai pazemināja triglicerīdu līmeni tukšā dūšā, bet arī samazināja postprandiālo hipertrigliceridēmiju, ietekmējot gan absorbētos, gan aknās sintezētos triglicerīdus. Šī iedarbība nav atkarīga no pioglitazona ietekmes uz glikēmiju, un statistiski nozīmīgi atšķiras no glibenklamīda ietekmes.

Kardiovaskulāro iznākumu pētījumā *PROactive*, 5238 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un smagu makrovaskulāru slimību anamnēzē tika randomizēti pioglitazona vai placebo grupā papildus esošai pret diabēta vai kardiovaskulārai terapijai uz laiku līdz 3,5 gadiem. Pētījuma subjektu vidējais vecums bija 62 gadi; diabēta vidējais ilgums bija 9,5 gadi. Apmēram viena trešdaļa pacientu saņēma insulīnu kombinācijā ar metformīnu un vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu. Lai piedalītos pētījumā, pacientam bija jābūt vienam vai vairākiem sekojošiem kritērijiem: miokarda infarkts, insults, perkutāna kardioloģiska iejaukšanās vai koronārās artērijas šunts, akūts koronārais sindroms, koronāro artēriju slimība vai perifēro artēriju obstruktīva slimība. Gandrīz pusei pacientu bija miokarda infarkts anamnēzē, un apmēram 20% bija insults. Apmēram pusei pētījuma subjektu bija vismaz divi no kardiovaskulārajiem kritērijiem anamnēzē. Gandrīz visi subjekti (95%) saņēma kardiovaskulāros līdzekļus (bēta blokatori, AKE inhibitori, angiotensīna II antagonisti, kalcija kanāla blokatori, nitrāti, diurētiski līdzekļi, acetilsalicilskābe, statīni, fibrāti).

Lai arī pētījumā netika sasniegts primārais mērķa kritērijs, kas bija apkopot visus mirstības cēloņus, miokarda infarktus bez fatāla iznākuma, insultus, akūta koronāra sindroma gadījumus, kājas amputācijas, koronāras revaskularizācijas gadījumus un kājas revaskularizācijas gadījumus, rezultāti liecina, ka nav novērotas ilgtermiņa kardiovaskulāras problēmas saistībā ar pioglitazona lietošanu. Taču palielinājās tūskas, ķermeņa masas pieauguma un sirds mazspējas gadījumu skaits. Netika novērota mirstības palielināšanās sirds mazspējas dēļ.

### Metformīns

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku darbību, kas pazemina gan bazālo, gan postprandiālo glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju, tādēļ neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var iedarboties ar triju mehānismu palīdzību:

- samazinot glikozes produkcēšanu aknās, kavējot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi
- muskuļos mēreni palielinot insulīna jutību, uzlabojot perifēro glikozes uzņemšanu un utilizāciju
- aizkavējot glikozes uzsūkšanos zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēna sintāzi. Metformīns palielina specifisko glikozes transportētāju membrānā (GLUT-1 un GLUT-4) transportēšanas spēju.

Cilvēka organismā metformīns, neatkarīgi no tā iedarbības uz glikēmiju, labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu. Tas ir konstatēts, lietojot terapeitiskas devas kontrolētos vidēja ilguma un ilgstošos klīniskos pētījumos: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Prospektīvā randomizētā (UKPDS) pētījumā tika pierādīta intensīvas asins glikozes līmeņa kontroles ilglaicīga labvēlīga ietekme 2. tipa cukura diabēta slimniekiem. Analizējot rezultātus par pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas terapijas ar diētu vien, tika konstatēts:

- jebkuru ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska ievērojama samazināšanās metformīna grupā (29,8 gadījumi/1000 pacientgadiem) salīdzinājumā ar diētu vien (43,3 gadījumi/1000 pacientgadiem),  $p = 0,0023$ , un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām, (40,1 gadījumi/1000 pacientgadiem),  $p = 0,0034$ ;
- ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns-7,5 gadījumi/1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien-12,7 gadījumi/1000 pacientgadiem,  $p = 0,017$ ;
- vispārējās mirstības absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns-13,5 gadījumi/1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien-20,6 gadījumi/1000 pacientgadiem ( $p = 0,011$ ), un salīdzinājumā ar kombinētās sulfonilurīnvielas terapijas un insulīna monoterapijas grupām-18,9 gadījumi/1000 pacientgadiem ( $p = 0,021$ );
- miokarda infarkta absolūtā riska izteikta samazināšanās: metformīns-11 gadījumi/1000 pacientgadiem, salīdzinot ar diētu vien-18 gadījumi/1000 pacientgadiem ( $p = 0,01$ ).

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Competact visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar 2. tipa cukura diabētu. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Competact

Bioekvivalences pētījumi ar brīvprātīgiem veseliem cilvēkiem pierādījuši Competact bioekvivalenci attiecībā pret pioglitazona un metformīna lietošanu atsevišķās tabletēs.

Uzturam nebija ietekmes uz pioglitazona sistēmisko iedarbību (AUC) un maksimālo koncentrāciju ( $C_{max}$ ), nozīmējot Competact veseliem brīvprātīgajiem. Tomēr, lietojot metformīnu, paēdušam cilvēkam AUC un  $C_{max}$  bija mazāki (13% pioglitazonam un 28% metformīnam).  $T_{max}$  bija aizkavēts apmēram par 1,9 stundām pioglitazonam un par 0,8 stundām metformīnam.

Sekojošais izklāstījums atspoguļo Competact atsevišķo aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

## Pioglitazons

### *Uzsūkšanās*

Pēc perorālas lietošanas pioglitazons uzsūcas ātri, un neizmainīta pioglitazona maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta 2 h pēc lietošanas. Koncentrācija plazmā palielinās proporcionāli, lietojot 2-60 mg devas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4-7 zāļu lietošanas dienām. Atkārtota devu lietošana neizraisa savienojuma vai tā metabolītu uzkrāšanos. Uztura lietošana neietekmē uzsūkšanos. Absolūtā bioloģiskā pieejamība pārsniedz 80%.

### *Izkliede*

Aprēķinātais izklijes tilpums cilvēkam ir 0,25 l/kg.

Pioglitazons un visi aktīvie metabolīti plaši saistās ar plazmas olbaltumiem (> 99%).

### *Biotransformācija*

Pioglitazons tiek plaši metabolizēts aknās alifātisko metilēngrupu hidroksilēšanas veidā. Tas galvenokārt notiek ar citohroma P450 2C8 palīdzību, lai gan mazākā mērā var būt iesaistītas citas izoformas. Trīs no sešiem konstatētiem metabolītiem ir aktīvi (M-II, M-III un M-IV). Ja ņem vērā aktivitāti, koncentrāciju un saistību ar olbaltumiem, pioglitazons un M-III metabolīts vienlīdz labi nodrošina efektivitāti. Šai ziņā M-IV ieguldījums efektivitātē trīskārtīgi pārsniedz pioglitazona „daļu”, turpretī M-II relatīvā efektivitāte ir minimāla.

*In vitro* pētījumos netika konstatēts, ka pioglitazons inhibētu kādu citohroma P450 apakštipu. Cilvēkam netiek inducēti galvenie inducējamie P450 izoenzīmi 1A, 2C8/9 un 3A4.

Mijiedarbības pētījumos pierādīts, ka pioglitazons būtiski neietekmē ne digoksīna, varfarīna, fenprokumona un metformīna farmakokinētiku un farmakodinamiku. Ziņots par vienlaicīgas pioglitazona lietošanas kopā ar gemfibrozilu (citohroma P540 2C8 inhibitors) vai rifampicīnu (citohroma P450 2C8 induktors) izraisītu pioglitazona plazmas koncentrācijas attiecīgi palielināšanos vai samazināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### *Eliminācija*

Pēc perorālas radioloģiski iezīmēta pioglitazona lietošanas cilvēkam radioaktīvais elements tika konstatēts galvenokārt izkārnījumos (55%) un mazākā daudzumā urīnā (45%). Dzīvniekiem gan urīnā, gan izkārnījumos konstatējams tikai neliels neizmainīta pioglitazona daudzums. Neizmainīta pioglitazona vidējais plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkam ir 5-6 h, un tā kopējo aktīvo metabolītu vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir 16-23 h.

### *Gados vecāki cilvēki*

Farmakokinētika līdzsvara koncentrācijā ir līdzīga 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un jauniem cilvēkiem.

### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pioglitazona un tā metabolītu koncentrācija plazmā ir zemāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, bet zāļu pamatvielas perorālais klīrenss ir līdzīgs. Tādējādi brīvā (nesaistītā) pioglitazona koncentrācija nemainās.

### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pioglitazona kopējā koncentrācija plazmā nemainās, bet palielinās izklijes tilpums. Tādēļ būtiski samazinās patiesais klīrenss vienlaikus ar nesaistītās pioglitazona frakcijas palielināšanos.

## Metformīns

### *Uzsūkšanās*

Pēc perorālas metformīna devas  $t_{max}$  tiek sasniegts 2,5 stundās. Metformīna 500 mg tabletes absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir apmēram 50-60%. Pēc perorālas lietošanas neabsorbētā daļa, kas tika konstatēta fecēs, bija 20-30%.

Pēc perorālas lietošanas metformīna uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika nav lineāra. Lietojot metformīna parastās devas un devu shēmas, līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tika sasniegta 24–48 stundu laikā un parasti bija mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos metformīna maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) nepārsniedza 4 µg/ml, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs samazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz aizkavē to. Pēc 850 mg devas lietošanas tika konstatēta par 40% mazāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25% mazāks AUC un par 35 min ilgāks laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā. Šīs samazināšanās klīniskā nozīme nav zināma.

### *Izkliede*

Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga. Metformīns izplatās eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir mazāka nekā maksimālā koncentrācija plazmā un tiek sasniegta apmēram vienā un tajā pašā laikā. Iespējams, ka sarkanās asins šūnas ir izplatīšanas sekundārā vieta. Vidējais  $V_d$  ir 63-276 l robežās.

### *Biotransformācija*

Metformīns tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu. Cilvēka organismā nav identificēti metabolīti.

### *Eliminācija*

Metformīna nieru klīrens ir  $> 400$  ml/min, kas liecina, ka metformīns tiek eliminēts glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas procesos. Pēc perorālas devas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 6,5 stundas. Ja nieru darbība ir pavājināta, renālais klīrens samazinās proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi pagarinās eliminācijas pusperiods, izraisot metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Ar kombinēto preparātu Competact nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem. Sekojošie dati ir konstatēti pētījumos, kas tika veikti atsevišķi ar pioglitazonu vai metformīnu.

### Pioglitazons

Toksikoloģijas pētījumos pēc atkārtotu devu lietošanas pelēm, žurkām, suņiem un pērtiķiem novēroja plazmas tilpuma palielināšanos, kas izraisīja hemodilūciju, anēmiju un atgriezenisku ekscentrisku sirds hipertrofiju. Novērota arī pastiprināta tauku izgulsnēšanās un infiltrācija. Šie novērojumi attiecināmi uz visu sugu dzīvniekiem, ja koncentrācija plazmā  $\leq 4$  reizes pārsniedza klīniskas lietošanas gadījumā sasniedzamo koncentrāciju. Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot pioglitazonu konstatēta kavēta augļa augšana. To attiecināja uz pioglitazona darbību, mazinot mātītes hiperinsulinēmiju un palielināto rezistenci pret insulīnu, kas vērojama grūtniecības laikā, un tādējādi mazinot augļa augšanai nepieciešamo metabolisma substrātu pieejamību.

Pioglitazons neuzrādīja genotoksiskas īpašības vairākos *in vivo* un *in vitro* veiktos genotoksicitātes pētījumos. Palielinātu urīnpūšļa epitēlija hiperplāzijas (tēviņiem un mātītēm) un audzēju (tēviņiem) sastopamību konstatēja žurkām, kuras ar pioglitazonu ārstēja līdz 2 gadiem.

Tika pieņemts, ka urīnakmeņu veidošanās vai esamība ar sekojošu kairinājumu un hiperplāziju ir mehānisms novērotajai tumorogēnajai reakcijai peļu tēviņiem. 24 mēnešu ilgi mehānisma pētījumi peļu tēviņiem parādīja, ka pioglitazona lietošana paaugstināja hiperplastisku urīnpūšļa izmaiņu



incidenci. Uztura paskābināšana būtiski samazināja, bet pilnībā nenovērsa audzēju sastopamību. Mikrokristālu klātbūtne saasināja hiperplastisko reakciju, bet netika uzskatīta par hiperplastisko izmaiņu primāro cēloni. Nevar izslēgt tumorogēnās atrades peļu tēviņiem nozīmi cilvēkam.

Tumorogēnu atbildes reakciju nekonstatēja abu dzimumu pelēm. Urīnpūšļa hiperplāziju nekonstatēja suņiem vai pērtiķiem, kurus ārstēja ar pioglitazonu līdz 12 mēnešiem.

Ģimenes adenomatozās polipozes (*FAP*) dzīvnieku modelī ārstēšana ar diviem citiem tiazolidīndioniem pastiprināja dažādu audzēju rašanos resnajās zarnās. Šī novērojuma nozīme nav zināma.

### Metformīns

Pamatojoties uz standartpētījumiem par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti, preklīniskie dati neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze  
Povidons (K30)  
Kroskarmelozes nātrijs  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Hipromeloze  
Makrogols 8000  
Talks  
Titāna dioksīds (E171)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/alumīnija blisteri.  
Iepakojumā pa 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180 tabletēm.  
Vairāku kastīšu iepakojumā pa 196 tabletēm (2 iepakojumi pa 98) un 60 x 1 tabletes perforētos alumīnija/alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 28/07/2006  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 25/04/2016

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Īrija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

**KARTONA KASTĪTE (AR *BLUE BOX*)  
(IZŅEMOT VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMUS)**

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Competact 15 mg/850 mg apvalkotās tabletes

pioglitazone/metformin hydrochloride

### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

14 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

50 tabletes

56 tabletes

60 tabletes

90 tabletes

98 tabletes

112 tabletes

180 tabletes

60 x 1 tabletes

### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI****10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Competact 15 mg/850 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**STARPIEPAKOJUMS (BEZ *BLUE BOX*)  
TIKAI VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMI (98 TABLETES)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Competact 15 mg/850 mg apvalkotās tabletes

pioglitazone/metformin hydrochloride

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkota tablete

98 tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, satur 2 kastītes, katrā par 98 apvalkotām tabletēm.

Kastītes nav pārdodamas atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/06/354/011

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Competact 15 mg/850 mg

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS MARKĒJUMS (AR *BLUE BOX*)  
TIKAI VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMI (2 x 98 TABLETES)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Competact 15 mg/850 mg apvalkotās tabletes

pioglitazone/metformin hydrochloride

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums ar 2 kastītēm, katrā pa 98 apvalkotām tabletēm.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Competact 15 mg/850 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Competact 15 mg/850 mg tabletes

pioglitazone/metformin hydrochloride

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Takeda (logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**KALENDĀRAJIEM IEPAKOJUMIEM:**

7 tablešu blisteris      14 tablešu blisteris

P.	P. 1	P. 2
O.	O. 1	O. 2
T.	T. 1	T. 2
C.	C. 1	C. 2
Pk.	Pk. 1	Pk. 2
S.	S. 1	S. 2
Sv.	Sv. 1	Sv. 2

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Competact 15 mg/850 mg apvalkotās tabletes pioglitazone/metformin hydrochloride

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Competact un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Competact lietošanas
3. Kā lietot Competact
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Competact
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Competact un kādam nolūkam to lieto

Competact satur pioglitazonu un metformīnu. Tās ir pret diabēta zāles, ko lieto pieaugušajiem 2. tipa (insulīnneatkarīgā) cukura diabēta ārstēšanai, ja ārstēšana tikai ar metformīnu nav pietiekama. Šis 2. tipa diabēts parasti rodas pieaugušajiem, it īpaši kā sekas personām ar palielinātu ķermeņa svaru un, kad organisms vai nu nesaražo pietiekami daudz insulīna (hormona, kurš kontrolē cukura līmeni asinīs), vai arī nespēj efektīvi izmantot saražoto insulīnu. Uzsākot lietot Competact, pēc 3–6 mēnešiem Jūsu ārsts pārbaudīs, vai tas iedarbojas.

Competact palīdz kontrolēt glikozes līmeni asinīs, ja Jums ir 2. tipa cukura diabēts, palīdzot organismam labāk izmantot paša izstrādāto insulīnu.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Competact lietošanas

**Nelietojiet Competact šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret pioglitazonu, metformīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja;
- ja Jums nesen ir bijis miokarda infarkts, smagi asinsrites traucējumi, t.sk. šoks, vai apgrūtināta elpošana;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jūs pārmērīgi lietojat alkoholu (vai nu katru dienu, vai tikai laiku pa laikam);
- ja Jums ir nekontrolēts cukura diabēts, kas izpaužas, piemēram, ar smagu hiperglikēmiju (augstu glikozes līmeni asinīs), sliktu dūšu, vemšanu, caureju, strauju ķermeņa masas zudumu, laktācidozi (skatīt punktu “Laktācidozes risks”) vai ketoacidozi. Ketoacidoze ir stāvoklis, kad asinīs uzkrājas vielas, kuras sauc par “ketonvielām”, un var sākties diabētiskā prekoma. Ketoacidozes simptomi ir sāpes vēderā, ātra un dziļa elpošana, miegainība vai neparasta augļu smarža elpā;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijis urīnpūšļa vēzis;
- ja Jums ir asinis urīnā, ko nav pārbaudījis Jūsu ārsts;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir smaga infekcija vai dehidratācija;



- ja plānojat veikt rentgena caurskati ar injicējamu kontrastvielu, konsultējieties ar ārstu, jo Jums būs jāpārtrauc Competact lietošana noteiktu laika periodu pirms un pēc izmeklēšanas;
- ja Jūs barojat ar krūti.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Competact lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu (skatīt arī 4. punktu)

- ja Jums ir sirds slimība. Atsevišķiem pacientiem ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu un sirds slimību vai pārciestu insultu, lietojot vienlaikus pioglitazonu un insulīnu, attīstījās sirds mazspēja. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums parādās tādas sirds mazspējas pazīmes kā neierasts elpas trūkums, straujš svara pieaugums vai lokalizēts pietūkums (tūska);
- ja Jums ir ūdens (šķidrums) aizture vai sirds mazspējas problēma, it īpaši, ja esat vecāks/a par 75 gadiem. Ja Jūs lietojat pretiekaisuma zāles, kas arī var izraisīt šķidrums aizturi un pietūkumu, Jums arī jāpasaka savam ārstam;
- ja Jums ir īpašs diabētiskās saslimšanas veids, kas saistīts ar redzi un ko sauc par makulas tūsku (pietūkumu acs aizmugurējā daļā), konsultējieties ar ārstu, ja pamanāt redzes izmaiņas;
- ja Jums ir olnīcu cistas (policistisku olnīcu sindroms). Pastāv palielināta grūtniecības iestāšanās iespējamība, jo Competact lietošanas laikā Jums var atkārtoties ovulācija. Ja tas attiecas uz Jums, lietojiet piemērotu kontracepciju, lai novērstu neplānotas grūtniecības iestāšanos;
- ja Jums ir aknu slimība. Pirms uzsākt Competact lietošanu, Jums būs jānodod asins analīze, lai pārbaudītu aknu funkciju. Šo pārbaudi nepieciešamas periodiski atkārtot. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums parādās simptomi, kuri var liecināt par aknu problēmām (tādi kā slikta pašsajūta bez izskaidrojuma, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, apetītes zudums un/vai tumšas krāsas urīns), jo šajā gadījumā nepieciešams pārbaudīt aknu funkciju.

Jums var arī samazināties asins šūnu skaits (anēmija).

### **Laktācidozes risks**

Competact var izraisīt ļoti reti sastopamu, bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi, jo īpaši, ja Jūsu nieres nedarbojas pareizi. Laktacidozes risks paaugstinās arī nekontrolēta cukura diabēta, smagu infekciju, ilgstošas badošanās vai alkohola lietošanas, dehidratācijas (skatīt sīkāku informāciju tālāk) un aknu problēmu gadījumā, kā arī jebkuros medicīniskos stāvokļos, kuru gadījumā ir traucēta skābekļa piegāde kādai ķermeņa daļai (piemēram, smaga akūta sirds slimība).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

**Īslaicīgi pārtrauciet Competact lietošanu, ja Jums ir stāvoklis, kas varētu būt saistīts ar dehidratāciju** (nozīmīgu organisma atūdeņošanu), piemēram, smaga vemšana, caureja, drudzis, pārkaršana vai samazināta šķidrums uzņemšana. Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu turpmākus norādījumus.

**Pārtrauciet Competact lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu, ja Jums rodas kāds no laktacidozes simptomiem**, jo šis stāvoklis var izraisīt komu.

Laktacidozes simptomi ietver:

- vemšanu,
- sāpes vēderā,
- muskuļu krampjus,
- vispārēju sliktu pašsajūtu ar izteiktu nogurumu,
- elpošanas grūtības,
- pazeminātu ķermeņa temperatūru un sirdsklauves.

Laktacidoze ir neatliekami ārstējams medicīniskais stāvoklis un jāārstē slimnīcā.

Ārstēšanas ar Competact laikā, ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību vismaz reizi gadā vai biežāk, ja esat gados vecāks cilvēks un/vai, ja Jums ir pavājināta nieru darbība.

Ja Jums ir nepieciešama liela apjoma ķirurģiska operācija, Jums ir jāpārtrauc lietot Competact procedūras laikā un kādu laiku pēc tās. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Competact.

### **Hipoglikēmija**

Ja Jūs lietojat Competact kopā ar citām diabēta ārstēšanai paredzētām zālēm, pastāv lielāka iespējamība, ka cukurs Jūsu asinīs var pazemināties zem normālā līmeņa (hipoglikēmija). Ja novērojat tādas hipoglikēmijas simptomus kā vājumu, reiboni, pastiprinātu svīšanu, paātrinātu pulsu, redzes traucējumus vai koncentrēšanās grūtības, Jums jālieto cukurs, lai atjaunotu cukura līmeni asinīs. Ja nezināt, kā to noteikt, jautājiet ārstam vai farmaceitam. Ieteicams nēsāt līdzīgu cukura gabaliņus, cepumus vai cukurotu augļu sulu.

### **Kaulu lūzumi**

Lietojot pioglitazonu, pacientiem, it īpaši sievietēm, tika novērots lielāks kaulu lūzumu skaits. Jūsu ārsts ņems to vērā, ārstējot Jūsu diabētu.

### **Bērni un pusaudži**

Nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

### **Citas zāles un Competact**

Ja Jums asinīs ir nepieciešams injicēt kontrastvielu, kas satur jodu, piemēram, saistībā ar rentģenu vai skenēšanu, Jums ir jāpārtrauc lietot Competact pirms injekcijas vai injekcijas laikā. Jūsu ārsts izlems, kad Jums ir jāpārtrauc un kad ir jāatsāk ārstēšana ar Competact.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jums varētu būt nepieciešams veikt biežākus glikozes līmeņa noteikšanas un nieru darbības testus, vai arī Jūsu ārstam var rasties nepieciešamība pielāgot Competact devu. It īpaši svarīgi ir pastāstīt par šādām zālēm:

- gemfibrozils (izmanto holesterīna līmeņa pazemināšanai)
- rifampicīns (izmanto tuberkulozes un citu infekciju ārstēšanai)
- cimetidīns (izmanto kuņģa skābes samazināšanai)
- glikokortikosteroīdi (izmanto iekaisuma ārstēšanai)
- bēta-2-agonisti (izmanto astmas ārstēšanai)
- zālēm, kas palielina urīna izdalīšanos (diurētiskajiem līdzekļiem)
- zālēm, ko lieto sāpju un iekaisuma ārstēšanai (NSPL un COX-2 inhibitoriem, piemēram, ibuprofēnu un celekoksibu)
- noteiktām zālēm augsta asinsspiediena ārstēšanai (angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem).

### **Competact lietošana kopā ar alkoholu**

Competact terapijas laikā izvairieties no pārmērīgas alkohola lietošanas, jo tas var palielināt laktacidozes risku (skatīt punktu "Laktācidozes risks").

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

- Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Competact lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Ja Jūs vēlaties palikt stāvoklī, Jūsu ārsts ieteiks Jums pārtraukt lietot šīs zāles.
- nelietojiet Competact, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai arī plānojat to darīt (skatīt punktu "Nelietojiet Competact šādos gadījumos").

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, bet ievērojiet piesardzību, ja Jums parādās redzes traucējumi.

### 3. Kā lietot Competact

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā. Nepieciešamības gadījumā ārsts Jums var ieteikt lietot citu devu. Ja Jums ir pavājināta nieru darbība, ārsts var parakstīt mazāku devu, ko var būt nepieciešams lietot atsevišķu piolitazona un metformīna tablešu veidā. Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens. Jūs varat lietot tabletes ēšanas laikā vai arī uzreiz pēc ēšanas, lai mazinātu kuņģa kairinājuma iespēju.

Competact lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot īpašā cukura diabēta slimnieka diēta.

Jums regulāri jāpārbauda ķermeņa svars; ja tas palielinās, informējiet ārstu.

Competact lietošanas laikā ārsts Jums periodiski lūgs veikt asins analīzes. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jūsu aknas darbojas normāli. Vismaz vienu reizi gadā (biežāk gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) ārsts pārbaudīs, vai Jūsu nieres darbojas normāli.

#### **Ja esat lietojis Competact vairāk nekā noteikts**

Ja nejausi esat lietojis pārāk daudz tablešu, vai gadījumā, ja kāds cits vai bērns lietojis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Cukura līmenis Jūsu asinīs var samazināties zem normas, un to var paaugstināt, uzņemot cukuru. Ieteicams, lai Jūs nēsātu līdzīgu cukura gabaliņu, kādus saldumus, cepumus vai saldu augļu sulu.

Ja esat lietojis Competact vairāk nekā noteikts, Jums var rasties laktacidoze (skatīt punktu "Laktācidozes risks").

#### **Ja esat aizmirsis lietot Competact**

Lietojiet Competact katru dienu, kā norādīts. Tomēr, ja aizmirstat lietot devu, izlaidiet to un turpiniet zāļu lietošanu ar nākamo parasto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

#### **Ja pārtraucat lietot Competact**

Lai Competact darbotos pareizi, tas jālieto katru dienu. Ja Jūs pārtraucat lietot Competact, cukura līmenis Jūsu asinīs var paaugstināties. Konsultējieties ar ārstu, pirms pārtraukt Competact lietošanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Competact var izraisīt ļoti retu (var rasties līdz 1 lietotājam no 10 000), bet ļoti nopietnu blakusparādību, ko sauc par laktacidozi (skatīt punktu "Laktācidozes risks"). Ja tas notiek, **pārtrauciet Competact lietošanu un nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu**, jo laktacidoze var izraisīt komu.

Urīnpūšļa vēzis pacientiem, kuri lieto Competact, novērots reti (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem). Pazīmes un simptomi ietver asinis urīnā, sāpes urinācijas laikā vai pēkšņu vajadzību urinēt. Ja Jums parādās jebkurš no tiem, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Kaulu lūzumi bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir novēroti sievietēm, kuras lieto Competact, kā arī vīriešiem, kuri lieto Competact (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Ja Jūs konstatējat šo blakusparādību, sazinieties ar savu ārstu, cik drīz vien iespējams.

Ir ziņots (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) par redzes miglošanos (makulārā tūska), kuru izraisa acs aizmugurējās daļas pietūkums (vai šķidrums). Ja Jums pirmo reizi parādās šie simptomi, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Tāpat arī, ja Jums jau ir redzes miglošanās un simptomi kļūst izteiktāki, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Ziņots par alerģiskām reakcijām ar biežumu “nav zināmi” (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem) pacientiem, kuri lieto Competact. Ja Jums ir nopietnas alerģiskas reakcijas, ieskaitot nātreni un sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu, pārtrauciet lietot šīs zāles un sazinieties ar savu ārstu pēc iespējas drīzāk.

Dažiem pacientiem, lietojot Competact, bijušas šādas blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- sāpes vēderā
- slikta pašsajūta (slikta dūša)
- vemšana
- caureja
- apetītes zudums

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- lokalizēts pietūkums (tūska)
- ķermeņa masas palielināšanās
- galvassāpes
- elpceļu infekcija
- redzes traucējumi
- locītavu sāpes
- impotence
- asinis urīnā
- asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija)
- nejutīgums
- garšas sajūtas traucējumi

Retāk (var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- deguna blakusdobumu iekaisums (sinusīts)
- gāzes
- miega traucējumi (bezmiags)

Ļoti reti (var rasties līdz 1 lietotājam no 10 000)

- B12 vitamīna daudzuma samazināšanās asinīs
- ādas apsārtums
- nieze
- piepacelti un niezošī izsitumi (nātrene)

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- aknu iekaisums (hepatīts)
- aknas nestrādā pietiekami labi (aknu enzīmu izmaiņas)

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Competact**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Competact satur

- Aktīvās vielas ir pioglitazons un metformīna hidrohlorīds. Katra tablete satur 15 mg pioglitazona (hidrohlorīda veidā) un 850 mg metformīna hidrohlorīda.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, povidons (K30), kroskarmelozes nātrijs, magnija stearāts, hipromeloze, makrogols 8000, talks un titāna dioksīds (E171).

### Competact ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, izliektas, ar iespaidumu „15 / 850” vienā pusē un „4833M” otrā pusē.

Tās ir pieejamas iepakojumā pa 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180 tabletēm, vairāku kastīšu iepakojumā pa 196 (2 iepakojumos pa 98) tabletēm vai iepakojumos pa 60 x 1 tabletei perforētos alumīnija/alumīnija blisteros ar vienu devu kontūrligzdā.

Ne visi iepakojuma lielumi var būt pieejami tirgū.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dānija

### Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

#### Česká republika

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

#### Magyarország

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 617 7669

**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 1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 6 7 364 000

**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](mailto: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**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358 (0)9 8545250

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**



## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par glimepirīda/pioglitazona hidrohlorīda, metformīna/pioglitazona, pioglitazona *PADZ*, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Reģistrācijas apliecības īpašnieks (*RAĪ*) sniedza jaunu informāciju saistībā ar būtiskiem identificētiem un būtiskiem iespējamajiem riskiem, kas uzskaitīti drošuma problēmu kopsavilkumā. Pašreizējā pārskata periodā sniegtie dati nesniedza jaunu informāciju tālākai risku mazināšanai, mīkstināšanai vai raksturošanai. Pamatojoties uz sniegtajiem datiem, apstiprinātā produkta informācijā minētie riska mazināšanas pasākumi uzskatīti par atbilstošiem uzskaitītajām ar drošumu saistītajām problēmām. Ņemot vērā datu uzkrāšanu kopš papildu riska mazināšanas pasākumu īstenošanas, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) piekrita *RAĪ* ierosinājumam atcelt papildu riska mazināšanas pasākumus. Rezultātā ir jāatjaunina nosacījumi vai ierobežojumi attiecībā uz drošu un efektīvu zāļu lietošanu, lai atceltu papildu riska mazināšanas pasākumus. Riska pārvaldības plāns (*RPP*) ir atjaunināts atbilstoši.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par glimepirīda/pioglitazona hidrohlorīdu, metformīnu/pioglitazonu, pioglitazonu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur glimepirīda/pioglitazona hidrohlorīdu, metformīnu/pioglitazonu, pioglitazonu nemainās, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.