

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Competact 15 mg/850 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimate).

Comprimatele sunt de culoare albă până la aproape albă, alungite, filmate, gravate pe o parte cu „15 / 850” și pe cealaltă cu „4833M”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Competact este indicat ca tratament de a doua intenție la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, mai ales la cei supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

Răspunsul pacienților la tratament trebuie evaluat după 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentului cu pioglitazonă (de exemplu scăderea HbA<sub>1c</sub>). Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund corespunzător la acest tratament. În contextul riscului posibil existent în cazul tratamentului îndelungat, la vizitele de rutină ulterioare medicii trebuie să analizeze dacă tratamentul și-a păstrat beneficiile (vezi pct. 4.4).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

#### Adulți cu funcție renală normală (RFG $\geq$ 90 ml/min)

Doza recomandată de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi).

Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină).

Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Deoarece metformina este excretată prin rinichi, iar pacienții vârstnici prezintă o tendință de reducere a funcției renale, trebuie avută în vedere monitorizarea cu regularitate a funcției renale la pacienții vârstnici cărora li se administrează Competact (vezi punctele 4.3 și 4.4).

Medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza treptat, în special în cazul în care pioglitazona este asociată cu insulină (vezi pct. 4.4, Retenția hidrică și insuficiența cardiacă).

#### *Insuficiență renală*

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Competact, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

RFG ml/min	Metformină	Pioglitazonă
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Fără ajustarea dozei. Doza maximă zilnică este de 45 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
<30	Metformina este contraindicată	

#### *Insuficiență hepatică*

Competact nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Competact la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Comprimetele trebuie înghițite cu un pahar cu apă. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceasta poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformina.

### **4.3 Contraindicații**

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- Hematurie macroscopică neinvestigată
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc

- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
- Deshidratare
- Infecție severă
- Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod (vezi pct. 4.4)
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Nu există experiență clinică cu pioglitazonă în asociere triplă cu alte medicamente antidiabetice orale.

##### Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Competact trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală [de exemplu antihipertensivele, diureticele și medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)] trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea Competact și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

##### Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Scăderea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Trebuie luate măsuri speciale de precauție în situațiile în care funcția renală se poate deteriora, de exemplu la inițierea unui tratament cu antihipertensive sau a unui tratament cu diuretice și a unui tratament cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

##### Retenția lichidiană și insuficiența cardiacă

Pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică sau vârstnici), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și

să crească doza gradat. Pacienții trebuie ținuti sub observație, mai ales cei cu fracție de ejeție redusă, pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate sau apariția edemelor. Au existat cazuri de insuficiență cardiacă raportate după punerea pe piață, când pioglitazona s-a utilizat în asociere cu insulina sau la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă. Deoarece insulina și pioglitazona sunt ambele asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. De asemenea, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de edeme periferice și insuficiență cardiacă la pacienții tratați concomitent cu pioglitazonă și antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

Un studiu de evaluare a efectelor cardiovasculare ale pioglitazonei a fost efectuat la pacienți sub 75 ani cu diabet de tip 2 și boală preexistentă severă la nivelul vaselor mari. Pioglitazona sau placebo au fost adăugate la medicația antidiabetică și cardiovasculară pentru până la 3,5 ani. Acest studiu a arătat o creștere a rapoartelor referitoare la insuficiența cardiacă, totuși aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu.

### Vârstnici

Asocierea pioglitazonei cu insulină trebuie făcută cu precauție la vârstnici din cauza riscului crescut de insuficiență cardiacă gravă.

Având în vedere riscurile specifice vârstei (în special neoplasmul de vezică urinară, fracturile și insuficiența cardiacă), raportul dintre beneficii și riscuri trebuie evaluat cu atenție atât înainte cât și în timpul tratamentului la vârstnici.

### Neoplasm de vezică urinară

Într-o analiză a unui grup de studii clinice randomizate (o meta-analiză) s-au raportat mai multe cazuri de neoplasm de vezică urinară (19 cazuri din cei 12506 pacienți cărora li se administra pioglitazonă; 0,15%), în comparație cu grupul de control (7 cazuri din cei 10212 pacienți cărora nu li se administra pioglitazonă; 0,07%) RR = 2,64 (ÎI 95% 1,11-6,31, p = 0,029). În urma excluderii din studiu a pacienților care fuseseră tratați timp de mai puțin de un an cu medicația de studiu la momentul diagnosticării neoplasmului de vezică urinară, au rămas 7 cazuri (0,06%) în grupul cu pioglitazonă și 2 cazuri (0,02%) în grupul de control. Studii epidemiologice au demonstrat, de asemenea, existența unui risc ușor crescut de neoplasm de vezică urinară la pacienți diabetici tratați cu pioglitazonă, deși nu toate studiile au identificat un risc crescut semnificativ din punct de vedere statistic.

Factorii de risc pentru neoplasmul de vezică urinară trebuie evaluați înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă (factorii de risc includ vârsta, antecedente legate de statutul de fumător, expunerea la anumiți factori ocupaționali sau la chimioterapie, de exemplu ciclofosamidă sau radioterapie anterioară în zona pelviană). Orice hematurie macroscopică trebuie investigată înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă în timpul tratamentului apar hematuria macroscopică sau alte simptome cum ar fi disuria sau nevoia imperioasă de a urina.

### Monitorizarea funcției hepatice

S-au raportat cazuri rare de creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară în cadrul experienței dobândite după punerea pe piață a pioglitazonei (vezi pct. 4.8). Deși în cazuri foarte rare s-a raportat decesul, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Prin urmare, se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 x limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică.

După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân  $> 3 \times$  limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care un pacient prezintă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, simptome care pot include greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie și/sau urină hipercromă, trebuie verificate valorile enzimelor hepatice. Decizia continuării sau nu a tratamentului cu Competact trebuie luată de către medic, în funcție de rezultatele testelor de laborator. În cazul în care se observă apariția icterului, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

### Creșterea ponderală

În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.

### Tulburări hematologice

În timpul tratamentului cu pioglitazonă, a existat o ușoară scădere a valorii medii de hemoglobină (reducere relativă de 4%) și a hematocritului (reducere relativă de 4,1%), în funcție de hemodiluție. Modificări similare au fost observate la pacienții tratați cu metformină (reduceri relative de 3-4% a valorii de hemoglobină și de 3,6-4,1% a hematocritului) în cadrul studiilor clinice controlate comparative cu pioglitazonă.

### Hipoglicemia

Pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

### Tulburările oculare

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă. Mulți dintre acești pacienți au raportat și edem periferic concomitent. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între pioglitazonă și edemul macular, însă medicul care prescrie medicamentul trebuie să ia în considerare posibilitatea apariției edemului macular, în cazul în care pacienții raportează tulburări de acuitate vizuală; trebuie luată în considerare efectuarea unui consult oftalmologic adecvat.

### Intervenția chirurgicală

Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, administrarea acestuia trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

## Ovarele polichistice

Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației. Aceste paciente pot deveni gravide. Pacientele trebuie atenționate asupra riscului de sarcină și, dacă o pacientă dorește să devină gravidă ori dacă apare o sarcină, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

## Altele

Într-o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate, randomizate, s-a observat o incidență crescută a fracturilor osoase la femei (vezi pct. 4.8).

Incidența calculată a fracturilor a fost de 1,9 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu pioglitazonă și de 1,1 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu un comparator. Conform acestui set de date, creșterea riscului observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă este de 0,8 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare.

Unele studii epidemiologice au sugerat un risc crescut de fracturi similar atât la bărbați cât și la femei. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul pacienților cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată (vezi pct. 4.8).

Pioglitazona trebuie folosită cu precauție în cazul administrării concomitente de inhibitori (de exemplu gemfibrozil) sau inductori (de exemplu rifampicină) ai citocromului P450 2C8. Glicemia trebuie monitorizată îndeaproape. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de pioglitazonă în limitele de dozaj recomandate sau modificarea tratamentului antidiabetic (vezi pct. 4.5).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile cu Competact. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile cu privire la substanțele active luate individual (pioglitazonă și metformină).

### Metformină

#### Utilizarea concomitentă nu este recomandată

##### *Alcool etilic*

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

##### *Substanțe de contrast iodate*

Administrarea Competact trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

#### Asocieri care necesită prudență la utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu Competact, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamentele cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu cimetidina) pot interacționa cu metformina, concurând pentru sistemele comune de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari sănătoși a demonstrat că cimetidina, administrată în doză de 400 mg de

două ori pe zi, a crescut expunerea sistemică a metforminei (ASC) cu 50% și  $C_{max}$  cu 81%. De aceea, trebuie luată în considerare monitorizarea atentă a glicemiei, ajustarea dozei în limitele de dozare recomandate și modificarea tratamentului antidiabetic în cazul administrării concomitente de medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală.

### Pioglitazonă

S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și gemfibrozil (un inhibitor al citocromului P450 2C8) determină o creștere de 3 ori a ASC a pioglitazonei. Deoarece există un potențial de creștere a frecvenței reacțiilor adverse legate de doză, poate fi necesară o reducere a dozei de pioglitazonă în cazul administrării concomitente de gemfibrozil. Trebuie luat în considerare controlul atent al glicemiei (vezi pct. 4.4). S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și rifampicină (un inductor al citocromului P450 2C8) determină o scădere cu 54% a ASC a pioglitazonei. Poate fi necesară creșterea dozei de pioglitazonă în cazul administrării concomitente de rifampicină. Trebuie luat în considerare controlul atent al glicemiei (vezi pct. 4.4).

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat în acest sens, iar glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu alt medicament sau la întreruperea acestuia.

Inhibitorii ECA pot reduce concentrațiile de glucoză din sânge. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu alt medicament sau la întreruperea acestuia.

Studiile de interacțiune au arătat că pioglitazona nu are nici un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau a farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonului și metforminei. Studiile efectuate la om nu sugerează nici un efect inductor la nivelul principalului citocrom P450, 1A, 2C8/9 și 3A4. Studiile *in vitro* nu arată nici o inhibare a unui subtip de citocrom P450. Nu sunt de așteptat interacțiuni cu substanțele metabolizate de către aceste enzime, de exemplu contraceptivele orale, ciclosporina, blocante ale canalelor de calciu și inhibitorii ai HMGCoA reductazei.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Pentru Competact nu sunt disponibile date preclinice sau clinice privind utilizarea la femeile gravide sau care alăptează.

### Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Competact nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Dacă o pacientă dorește să rămână gravidă, tratamentul cu Competact trebuie întrerupt.

### Sarcina

#### *Riscul legat de pioglitazonă*

Nu există date adecvate privind utilizarea de pioglitazonă la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene, însă au evidențiat toxicitate fetală legată de acțiunea farmacologică (vezi pct. 5.3).

#### *Riscul legat de metformină*

Studiile efectuate la animale nu au relevat efecte teratogene. Studiile clinice cu durată redusă nu au arătat că metformina are efecte de producere a malformațiilor.

Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. În cazul apariției unei sarcini, tratamentul cu Competact trebuie întrerupt.

## Alăptarea

S-a demonstrat prezența atât a pioglitazonei, cât și a metforminei în laptele femelelor de șobolani. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

## Fertilitatea

Studiile cu pioglitazonă la animale nu au evidențiat efecte asupra indicilor copulației, fecundației sau fertilității.

Fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan nu a fost afectată de metformină atunci când aceasta a fost administrată în doze de până la 600 mg/kg și pe zi, ceea ce reprezintă de aproximativ trei ori doza zilnică maximă recomandată la om, folosind ca bază de comparație suprafața corporală.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Competact nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții care prezintă tulburări vizuale trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Au fost efectuate studii clinice cu Competact comprimate și pioglitazonă asociată cu metformină (vezi pct. 5.1). La începerea tratamentului pot apărea dureri abdominale, diaree, pierderea apetitului alimentar, greață și vărsături, aceste reacții sunt foarte frecvente dar, de obicei, dispar spontan în cele mai multe cazuri. Acidoza lactică este o reacție adversă gravă care poate apărea foarte rar ( $< 1/10000$ ) (vezi pct. 4.4), iar alte reacții cum sunt fracturile osoase, creșterea ponderală și edemele pot apărea frecvent ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) (vezi pct. 4.4).

#### Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice dublu-orb și după punerea pe piață sunt enumerate mai jos, folosindu-se termenul preferat MedDRA, pe categorii de aparate, sisteme și organe și cu o frecvență absolută. Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței, urmată de ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Pioglitazonă	Metformină	Competact
<b>Infecții și infestări</b>			
infecții ale căilor respiratorii superioare	frecvente		frecvente
Sinuzită	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>			
neoplasm de vezică urinară	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Anemie			frecventă
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
hipersensibilitate și reacții alergice <sup>1</sup>	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
scăderea absorbției de vitamina B12 <sup>2</sup>		foarte rară	foarte rară
acidoză lactică		foarte rară	foarte rară
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Hipoestezie	frecventă		frecventă
Insomnie	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
Cefalee			frecventă
Disgeuzie		frecventă	frecventă
<b>Tulburări oculare</b>			
tulburare a vederii <sup>3</sup>	frecventă		frecventă
edem macular	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări gastro-intestinale<sup>4</sup></b>			
durere abdominală		foarte frecventă	foarte frecventă
Diaree		foarte frecventă	foarte frecventă
Flatulență			mai puțin frecventă
pierderea apetitului alimentar		foarte frecventă	foarte frecventă
Greață		foarte frecventă	foarte frecventă
Vărsături		foarte frecventă	foarte frecventă
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
hepatită <sup>5</sup>		cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Eritem		foarte rară	foarte rară
Prurit		foarte rară	foarte rară
Urticarie		foarte rară	foarte rară
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
fractură osoasă <sup>6</sup>	frecventă		frecventă
Artralгии			frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Hematurie			frecventă
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			
disfuncție erectilă			frecventă

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Pioglitazonă	Metformină	Competact
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
edem <sup>7</sup>			frecventă
<b>Investigații diagnostice</b>			
creștere ponderală <sup>8</sup>	frecventă		frecventă
creștere a valorilor alaninamino-transferazei <sup>9</sup>	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută
valori anormale ale probelor hepatice <sup>5</sup>		cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută

### Descrierea unor reacții adverse selectate

<sup>1</sup>După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate la pacienții tratați cu pioglitazonă. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și urticarie.

<sup>2</sup> Tratatamentul pe termen lung cu metformină a fost asociat cu diminuarea absorbției de vitamina B12, însoțită de reducerea concentrațiilor serice ale acesteia. Se recomandă să se ia în considerare această etiologie dacă un pacient prezintă anemie megaloblastică.

<sup>3</sup> Tulburările de vedere s-au raportat în principal la începutul tratamentului și sunt legate de modificările glicemiei, datorită unei modificări temporare a tumefierii țesuturilor și a indicelui de refracție al cristalinului.

<sup>4</sup> Tulburările gastrointestinale apar cel mai frecvent la începerea tratamentului și dispar spontan în cele mai multe cazuri.

<sup>5</sup> Cazuri izolate: valori anormale ale testelor funcției hepatice sau hepatită, care se rezolvă la întreruperea administrării de metformină.

<sup>6</sup> S-a efectuat o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate cu un comparator, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator, pe o perioadă de până la 3,5 ani. S-a observat o frecvență mai mare a fracturilor la femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă (2,6%) față de comparator (1,7%). Nu s-a observat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%). În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturi la 100 pacient-ani) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%; 0,5 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu un comparator. Prin urmare, creșterea riscului de fracturi observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă în acest studiu este de 0,5 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare. Nu s-a observat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%). Ulterior punerii medicamentului pe piață au fost raportate fracturi osoase atât la pacienții de sex masculin, cât și la cei de sex feminin (vezi pct. 4.4).

<sup>7</sup> În cadrul studiilor clinice controlate cu comparator activ, edemul s-a raportat la 6,3% din pacienții tratați cu metformină și pioglitazonă, în vreme ce adăugarea de sulfoniluree la tratamentul cu metformină a determinat apariția edemului la 2,2% din pacienți. Cazurile de edem raportate au fost în general ușoare până la moderate și de regulă nu au necesitat întreruperea tratamentului.

<sup>8</sup> În cadrul studiilor clinice controlate cu comparator activ, creșterea ponderală medie, în cazul administrării de pioglitazonă ca monoterapie, a fost de 2-3 kg pe o perioadă de un an. În cadrul studiilor clinice în care s-a asociat pioglitazonă la tratamentul cu metformină s-a observat o creștere ponderală medie de 1,5 kg pe o perioadă de un an.

<sup>9</sup> În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, incidența creșterii valorilor ALAT cu mai mult de trei ori decât limita superioară a valorilor normale a fost egală cu placebo, dar mai mică decât cea observată la grupurile comparatoare cu metformină sau sulfoniluree. Valorile medii ale enzimelor hepatice au scăzut după tratamentul cu pioglitazonă.

În cadrul studiilor clinice controlate, incidența cazurilor raportate de insuficiență cardiacă în timpul tratamentului cu pioglitazonă a fost aceeași cu cea a grupelor de tratament cu placebo, metformină și sulfoniluree, dar a fost crescută în cazul asocierii cu insulina. Într-un studiu de evaluare a efectelor la pacienți cu boală preexistentă severă la nivelul vaselor mari incidența insuficienței cardiace grave a fost cu 1,6% mai mare cu pioglitazonă decât cu placebo atunci când pioglitazona a fost adăugată la terapie ce includea insulina. Totuși, aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu. În acest studiu la pacienți tratați cu pioglitazonă și insulină, a fost observat un procentaj mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă printre pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani (9,7% față de 4,0%). La pacienții tratați cu insulină neasociată cu pioglitazonă, incidența insuficienței cardiace a fost de 8,2% la cei cu vârsta  $\geq 65$  de ani față de 4,0% la pacienții cu vârsta sub 65 de ani. După punerea pe piață, a fost raportată insuficiența cardiacă la utilizarea pioglitazonei, mai frecvent atunci când pioglitazona a fost utilizată în asocierie cu insulina sau la pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice, pacienții au luat pioglitazonă în doze mai mari decât doza maximă recomandată, de 45 mg pe zi. Doza maximă raportată de 120 mg pe zi, administrată timp de patru zile și apoi 180 mg pe zi timp de șapte zile nu a fost asociată cu nici un fel de simptome.

Un supradozaj masiv cu metformină (sau riscurile aferente de acidoză lactică) poate determina acidoza lactică, situație care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Metoda cea mai eficientă de eliminare a lactatului și a metforminei este hemodializa.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, combinații de medicamente antidiabetice orale; codul ATC: A10BD05.

Competact combină două substanțe active antihyperglicemice cu mecanisme complementare de acțiune, pentru îmbunătățirea controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: pioglitazona, un membru al clasei de tiazolidinedione, și clorhidratul de metformină, un membru al clasei de biguanide. Tiazolidinedionele acționează în principal prin reducerea rezistenței la insulină, iar biguanidele prin diminuarea producerii de glucoză hepatică endogenă.

#### Combinația pioglitazonă și metformină

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, având o valoare medie inițială a HbA<sub>1c</sub> de 9,5%, au fost evaluate efectele tratamentului cu combinația în doză fixă de pioglitazonă 15 mg/metformină 850 mg administrate de două ori pe zi (N = 201), pioglitazonă

15 mg administrate de două ori pe zi (N = 189) și metformină 850 mg administrate de două ori pe zi (N = 210). Administrarea medicamentelor antidiabetice anterioare a fost întreruptă cu 12 săptămâni înainte de evaluările inițiale. După 24 de săptămâni de tratament, criteriul principal de evaluare a modificării medii față de valorile inițiale a HbA<sub>1c</sub> a fost -1,83% în grupul tratat cu combinația pioglitazonă și metformină, comparativ cu -0,96% în grupul tratat cu pioglitazonă (p < 0,0001) și -0,99% în grupul tratat cu metformină (p < 0,0001).

Profilul de siguranță observat în acest studiu este reprezentat de reacțiile adverse observate cu substanțele active luate individual și nu a sugerat nicio concluzie nouă legată de siguranța în administrare.

### Pioglitazona

Efectele pioglitazonei pot fi mediate prin reducerea rezistenței la insulină. Se pare că pioglitazona acționează prin activarea receptorilor nucleari specifici (receptorul gama activat de proliferatorul peroxizomului), determinând creșterea sensibilității la insulină a ficatului, celulelor adipoase și celulelor mușchilor scheletici la animale. S-a demonstrat că tratamentul cu pioglitazonă scade gluconeogeneza hepatică și crește distribuția periferică a glucozei, în caz de rezistență la insulină.

Valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial sunt îmbunătățite la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Valorile îmbunătățite ale glicemiei sunt asociate cu o reducere a concentrațiilor plasmatiche de insulină atât în condiții de repaus alimentar, cât și postprandial. Un studiu clinic cu pioglitazonă comparativ cu gliclazidă ca monoterapie a fost prelungit până la doi ani, pentru evaluarea intervalului de timp până la eșuarea tratamentului (definită prin valoarea de HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,0% după primele șase luni de tratament). Analiza Kaplan-Meier a arătat un timp mai scurt până la eșecul tratamentului la pacienții tratați cu gliclazidă, comparativ cu pioglitazonă. La doi ani, controlul glicemic (definit prin HbA<sub>1c</sub> < 8,0%) a fost susținut la 69% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă, comparativ cu 50% dintre cei tratați cu gliclazidă. În cadrul unui studiu de doi ani cu tratament asociat, în care s-au comparat pioglitazona și gliclazida asociate metforminei, controlul glicemic măsurat ca modificarea medie față de valorile inițiale ale HbA<sub>1c</sub>, a fost similar între grupele de tratament, după un an. Rata de deteriorare a HbA<sub>1c</sub> în al doilea an a fost mai mică la pioglitazonă decât la gliclazidă.

Într-un studiu controlat cu placebo, pacienți cu control glicemic neadecvat chiar după o perioadă de trei luni de optimizare a dozei de insulină au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo pentru 12 luni. Pacienții cărora li s-a administrat pioglitazonă au avut o scădere medie a HbA<sub>1c</sub> de 0,45% față de cei care au continuat tratamentul cu insulină în monoterapie și o scădere a dozei de insulină în cadrul grupului tratat cu pioglitazonă.

Analiza HOMA arată că pioglitazona îmbunătățește funcționarea celulei beta, crescând în același timp sensibilitatea la insulină. Studiile clinice cu o durată de doi ani au demonstrat menținerea acestui efect.

În cadrul studiilor clinice cu o durată de un an, pioglitazona a prezentat sistematic o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a proporției albumină/creatinină, comparativ cu valorile inițiale.

Efectul pioglitazonei (monoterapie 45 mg față de placebo) a fost studiat în cadrul unui studiu clinic cu durată redusă, de 18 săptămâni, efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Pioglitazona a fost asociată cu o creștere importantă în greutate. Țesutul adipos visceral a scăzut în mod semnificativ, observându-se în același timp o creștere a masei de țesut adipos extra-abdominal. Modificările similare ale distribuției țesutului adipos la pioglitazonă au fost însoțite de o îmbunătățire a sensibilității la insulină. În majoritatea studiilor clinice, s-au observat scăderi ale concentrațiilor trigliceridelor plasmatiche totale și acizilor grași liberi și creșteri ale concentrațiilor de HDL colesterol comparativ cu placebo, cu creșteri mici dar fără semnificație clinică, ale concentrațiilor de LDL colesterol. În cadrul studiilor clinice cu o durată de până la doi ani, pioglitazona a redus concentrația plasmatică a trigliceridelor totale și a acizilor grași liberi și a crescut concentrațiile de HDL colesterol, comparativ cu placebo, metformină sau gliclazidă. Comparativ cu placebo, pioglitazona nu a determinat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale valorilor de LDL colesterol, fiind observate în același

timp reduceri la metformină și gliclazidă. În cadrul unui studiu cu o durată de 20 săptămâni, în afară de reducerea valorilor trigliceridelor în condiții de post alimentar, pioglitazona a redus hipertrigliceridemia postprandială printr-un efect atât asupra trigliceridelor absorbite, cât și a celor sintetizate hepatic. Aceste efecte au fost independente de efectele pioglitazonei asupra glicemiei și au fost semnificativ diferite din punct de vedere statistic de glibenclamidă.

În studiul PROactive, un studiu care a evaluat efectele cardiovasculare, 5238 pacienți cu diabet tip 2 și boală preexistentă severă la nivelul vaselor mari au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo ca supliment al medicației existente antidiabetice și cardiovasculare pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 62 ani; durata medie a bolii diabetice a fost 9,5 ani. Aproximativ o treime din pacienți urmau tratament cu insulină în asociere cu metformina și/sau o sulfoniluree. Pentru a fi eligibili pacienții trebuiau să fi avut una sau mai multe din următoarele: infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenție cardiacă percutanată sau bypass arterial coronarian cu implant, sindrom coronarian acut, boală arterială coronariană sau boală arterială obstructivă periferică. Aproape jumătate dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și aproximativ 20% au avut un accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au avut cel puțin două dintre criteriile de antecedente cardiovasculare necesare intrării în studiu. Aproape toți subiecții (95%) urmau tratament cu medicamente cardiovasculare (beta-blocante, inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II, blocanți ai canalelor de calciu, nitrați, diuretice, acid acetilsalicilic, statine, fibrati).

Deși studiul a eșuat în demonstrarea obiectivului primar, reprezentat de o combinație a mortalităților de orice cauză, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, amputație majoră de membru inferior, revascularizare coronariană și revascularizare a membrului inferior, rezultatele sugerează că nu există motive de îngrijorare la nivel cardiovascular privind administrarea pe termen lung a pioglitazonei. Totuși, incidența edemelor, a creșterii în greutate și a insuficienței cardiace au fost crescute. Nu a fost observată o creștere a mortalității datorate insuficienței cardiace.

### Metformina

Metformina este o biguanidă cu efecte antidiabetice, reducând atât concentrația de glucoză plasmatică bazală, cât și postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și, de aceea, nu produce hipoglicemie.

Metformina poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producerii de glucoză hepatică, inhibând gluconeogeneza și glicogenoliza
- în mușchi, crescând ușor sensibilitatea la insulină și îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic
- prin întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acționând asupra sintezei glicogenului. Metformina crește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori ai glucozei la nivelul membranei (GLUT-1 și GLUT-4).

La om, pe lângă acțiunea sa asupra glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest aspect a fost demonstrat la doze terapeutice în cadrul studiilor clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metformina reduce nivelul colesterolului total, LDL colesterolului și al trigliceridelor.

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glicemiei sanguine la diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor în cazul pacienților supraponderali tratați cu metformină după eșecul regimului alimentar utilizat exclusiv a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de complicații legate de diabet, în grupul tratat cu metformină (29,8 evenimente / 1000 pacient-ani) față de regim alimentar utilizat exclusiv (43,3 evenimente / 1000 ani-pacient),  $p = 0,0023$ , și față de grupurile cu tratament asociat cu

- sulfoniluree și cu insulină sub formă de monoterapie (40,1 evenimente / 1000 pacient-ani),  
 $p = 0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legată de diabet: metformină 7,5 evenimente / 1000 pacient-ani, regim alimentar utilizat exclusiv 12,7 evenimente / 1000 pacient-ani,  $p = 0,017$
  - o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformină 13,5 evenimente / 1000 pacient-ani față de regim alimentar utilizat exclusiv 20,6 evenimente / 1000 pacient-ani ( $p = 0,011$ ) și față de grupurile cu tratament combinat cu sulfoniluree și cu insulină sub formă de monoterapie 18,9 evenimente / 1000 pacient-ani ( $p = 0,021$ )
  - o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente / 1000 pacient-ani, regim alimentar utilizat exclusiv 18 evenimente / 1000 pacient-ani, ( $p = 0,01$ ).

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Competact la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Competact

Studiile de bioechivalență efectuate la voluntari sănătoși au arătat că Competact este bioechivalent cu administrarea de pioglitazonă și metformină sub formă de comprimate separate.

Ingestia de alimente nu a avut nici un efect asupra ASC și  $C_{max}$  ale pioglitazonei, atunci când Competact a fost administrat la voluntari sănătoși. Cu toate acestea, în cazul metforminei, ASC și  $C_{max}$  medii au fost mai scăzute (13%, respectiv 28%) după ingestia de alimente.  $T_{max}$  a fost întârziat de către ingestia de alimente cu aproximativ 1,9 ore în cazul pioglitazonei și cu 0,8 ore în cazul metforminei.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active din Competact, luate individual.

### Pioglitazona

#### *Absorbție*

După administrarea orală, pioglitazona este absorbită rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime de pioglitazonă în formă nemodificată sunt atinse în general după 2 ore de la administrare. S-au observat creșteri proporționale ale concentrației plasmatice la doze între 2 și 60 mg. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 4-7 zile de administrare. Administrarea de doze repetate nu determină acumularea de compus parental sau de metaboliți. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este de peste 80%.

#### *Distribuție*

La om, volumul de distribuție estimat este de 0,25 l/kg.

Pioglitazona și toți metaboliții activi se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (> 99%).

#### *Metabolizare*

Pioglitazona se metabolizează hepatic extensiv prin hidroxilarea grupărilor metilen alifatică. Aceasta se realizează în mod predominant pe calea citocromului P450 2C8, cu toate că pot fi implicate și alte izoforme, într-o mai mică măsură. Trei dintre cei șase metaboliți identificați sunt activi (M-II, M-III și M-IV). Dacă sunt luate în considerare activitatea, concentrațiile și legarea de proteine, pioglitazona și metabolitul M-III contribuie la eficacitate în aceeași măsură. Pe această bază, contribuția M-IV la eficacitate este de aproximativ trei ori mai mare decât cea a pioglitazonei, în timp ce eficacitatea relativă a M-II este minimă.

Studiile *in vitro* nu au demonstrat că pioglitazona inhibă vreun subtip al citocromului P450. Nu există niciunefect inductor asupra principalelor izoenzime P450 1A, 2C8/9 și 3A4 la om.

Studiile de interacțiune au arătat că pioglitazona nu are nici un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau a farmacodinamiei digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminei. S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și gemfibrozil (un inhibitor al citocromului P450 2C8) sau rifampicină (un inductor al citocromului P450 2C8) crește și respectiv reduce concentrația plasmatică de pioglitazonă (vezi pct. 4.5).

#### *Eliminare*

La om, după administrarea orală de pioglitazonă marcată cu izotop radioactiv, aceasta s-a regăsit în principal în materiile fecale (55%) și în cantitate mai mică în urină (45%). La animale, în urină sau în materiile fecale poate fi detectată numai o cantitate mică de pioglitazonă sub formă nemodificată. La om, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a pioglitazonei sub formă nemodificată este de 5-6 ore, iar pentru metaboliții săi activi totali de 16-23 ore.

#### *Vârșnici*

Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru sunt similari la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste și la subiecții tineri.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, concentrațiile plasmatiche ale pioglitazonei și ale metaboliților acesteia sunt mai reduse decât cele observate la subiecții cu funcție renală normală, însă clearance-ul oral al substanței parentale este similar. Astfel, concentrația plasmatică de pioglitazonă liberă (nelegată) este nemodificată.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Concentrația plasmatică de pioglitazonă este nemodificată, însă cu un volum de distribuție crescut. Prin urmare, clearance-ul intrinsec este redus, însoțit de o fracție mai mare de pioglitazonă nelegată.

### Metformina

#### *Absorbție*

După administrarea orală a unei doze de metformină,  $t_{max}$  este atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg de metformină este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După administrarea orală a unei doze, fracția neabsorbită recuperată în materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrarea orală, absorbția de metformină este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției de metformină nu este liniară. La dozele obișnuite de metformină și la schemele obișnuite de dozare, concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru sunt atinse în interval de 24-48 ore și sunt în general mai mici de 1  $\mu\text{g/ml}$ . În cadrul studiilor clinice controlate, concentrațiile plasmatiche maxime de metformină ( $C_{max}$ ) nu au depășit 4  $\mu\text{g/ml}$ , chiar și la doze maxime.

Ingestia de alimente scade gradul absorbției metforminei și întârzie ușor absorbția. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a observat o concentrație plasmatică maximă redusă cu 40%, o reducere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatiche maxime. Relevanța clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

#### *Distribuție*

Legarea de proteinele plasmatiche este neglijabilă. Metformina se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și apare aproximativ în același timp. Este cel mai probabil ca hematiile să reprezinte un al doilea compartiment de distribuție.  $V_d$  mediu a variat între 63 și 276 l.

#### *Metabolizare*

Metformina este excretată sub formă nemodificată în urină. La om nu au fost identificați metaboliți.

### *Eliminare*

Clearance-ul renal al metforminei este > 400 ml/min, indicând că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și prin secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, este de aproximativ 6,5 ore. În cazul existenței unei insuficiențe renale, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și, astfel, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformină în plasmă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii la animale cu combinația de substanțe din Competact. Următoarele date reprezintă constatări în cadrul studiilor efectuate cu pioglitazonă sau metformină, luate individual.

#### Pioglitazonă

În cadrul studiilor de toxicitate, au apărut sistematic creșterea volumului plasmatic după hemodiluție, anemie și hipertrofie cardiacă excentrică reversibilă după administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. În plus, s-au observat creșteri ale depozitelor adipoase și a infiltrărilor. Aceste constatări s-au observat la speciile respective în concentrații plasmatică  $\leq 4$  ori expunerea clinică. Limitarea creșterii fătului a fost evidentă în cadrul studiilor efectuate cu pioglitazonă, la animale. Acest fapt a fost atribuit acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și rezistenței crescute la insulină care apare în timpul gestației, reducând prin urmare disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fătului.

Pioglitazona a fost lipsită de potențial genotoxic în cadrul unei serii largi de teste de genotoxicitate efectuate *in vivo* și *in vitro*. S-a evidențiat o incidență crescută a hiperplaziei (masculi și femele) și a tumorilor (masculi) epitelului vezicii urinare la șobolanii tratați cu pioglitazonă timp de maxim 2 ani.

S-a emis ipoteza că formarea și prezența calculilor urinari, urmate de iritație și hiperplazie stau la baza mecanismului de apariție a răspunsului carcinogen observat la șobolanii masculi. Un studiu cu durată de 24 de luni efectuat la șobolani masculi, privind mecanismul de apariție a tumorilor a demonstrat că administrarea pioglitazonei a determinat creșterea incidenței modificărilor hiperplazice la nivelul vezicii urinare. Acidificarea alimentației a determinat scăderea semnificativă dar nu completă a incidenței de apariție a tumorilor. Prezența microcristalelor a crescut răspunsul hiperplazic dar nu a fost considerată ca fiind cauza principală a modificărilor hiperplazice. Relevanța la om a acestor constatări efectuate la șobolanii masculi nu poate fi exclusă.

La șoarecii de ambele sexe nu a existat răspuns carcinogen. Hiperplazia vezicii urinare nu s-a constatat la câinii sau maimuțele tratate cu pioglitazonă timp de până la 12 luni.

În cadrul unui model animal de polipoză adenomatoasă familială, tratamentul cu alte două tiazolidinedione a crescut multiplicarea tumorală la nivelul colonului. Relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

#### Metformină

Datele preclinice pentru metformină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină  
Povidonă (K30)  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză  
Macrogol 8000  
Talc  
Dioxid de titan (E171).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din aluminiu/aluminiu.  
Ambalaje cu 56, 112.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28/07/2006  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25/04/2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

08/2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irlanda

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
CUTIE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Competact 15 mg/850 mg comprimate filmate

pioglitazonă/clorhidrat de metformină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat.

56 comprimate

112 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Competact 15 mg/850 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Competact 15 mg/850 mg comprimate

pioglitazonă/clorhidrat de metformină

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**PENTRU AMBALAJELE CU CALENDAR**

Blister cu 7 comprimate

Blister cu 14 comprimate

Lu  
Ma  
Mi  
Jo  
Vi  
Sb  
Du

Lu 1  
Ma 1  
Mi 1  
Jo 1  
Vi 1  
b 1  
Du 1

Lu 2  
Ma 2  
Mi 2  
Jo 2  
Vi 2  
Sb 2  
Du 2

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Competact 15 mg/850 mg comprimate filmate pioglitazonă/clorhidrat de metformină

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Competact și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Competact
3. Cum să luați Competact
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Competact
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Competact și pentru ce se utilizează

Competact conține pioglitazonă și metformină. Competact este un medicament antidiabetic utilizat la adulți pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent) atunci când tratamentul cu metformină nu este suficient. Acest diabet zaharat de tip 2 apare de regulă în perioada adultă, în special ca urmare a faptului că persoana este supraponderală și acolo unde organismul nu produce suficientă insulină (un hormon care menține sub control valorile zahărului din sânge) și nu poate utiliza eficient insulina produsă. Medicul dumneavoastră va verifica dacă Competact acționează corespunzător după 3 până la 6 luni de la începerea tratamentului.

Competact ajută la menținerea sub control a valorii zahărului din sânge, în cazul în care aveți diabet zaharat de tip 2, ajutându-vă organismul să utilizeze mai bine insulina pe care o produce.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Competact

##### Nu luați Competact

- dacă sunteți alergic la pioglitazonă, metformină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sau ați avut insuficiență cardiacă.
- dacă ați avut recent un infarct miocardic, dacă aveți probleme circulatorii severe, inclusiv șoc, sau dificultăți de respirație.
- dacă aveți o boală hepatică.
- dacă beți alcool în exces (fie zilnic, fie doar din când în când).
- Dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi pct. „Riscul de acidoză lactică”) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonic” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă aveți sau ați avut în trecut cancer de vezică urinară.
- dacă prezentați sânge în urină iar acest semn nu a fost investigat de medicul dumneavoastră.
- Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă.

- dacă aveți o infecție severă sau sunteți deshidratat.
- dacă urmează să fiți supus unui anumit tip de procedură cu raze X, cu substanță de contrast injectabilă, adresați-vă medicului, deoarece trebuie să încetați să luați Competact o anumită perioadă de timp înainte și după examinarea respectivă.
- dacă alăptați.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Competact, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului (vezi și pct. 4)

- dacă aveți o problemă cu inima. Unii pacienți care aveau de mult timp diabet zaharat de tip 2 și o boală de inimă sau care au avut un accident vascular cerebral și care au fost tratați cu pioglitazonă asociată cu insulină au dezvoltat insuficiență cardiacă. Informați-vă medicul cât mai curând posibil dacă aveți semne de insuficiență cardiacă ca de exemplu dificultati cu respirația sau creștere rapidă în greutate sau umflături localizate (edeme).
- dacă rețineți apă (reținere de fluide) sau dacă aveți probleme cu insuficiența cardiacă, în special dacă aveți peste 75 de ani. De asemenea, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente antiinflamatoare care pot cauza reținere de lichide și umflături.
- dacă aveți un tip special de boală oculară datorată diabetului, denumită edem macular (umflarea părții din spate a ochiului), adresați-vă medicului în cazul în care observați orice tulburări de vedere.
- dacă aveți chisturi la nivelul ovarelor (sindrom ovarian polichistic). Este posibil să aveți șanse mai mari să rămâneți gravidă deoarece este posibil să aveți din nou ovulație în timp ce luați Competact. Dacă vă aflați în această situație, utilizați metode contraceptive adecvate pentru a evita posibilitatea unei sarcini nedorite.
- dacă aveți probleme cu ficatul. Înainte să începeți să utilizați Competact, vi se va lua o probă de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră. Acest test trebuie repetat la intervale regulate. Informați-vă medicul cât mai curând posibil dacă apar simptome care să sugereze o problemă de ficat (cum ar fi senzație inexplicabilă de greață, vărsături, dureri de stomac, oboseală, pierdere a apetitului pentru alimente și/sau urină închisă la culoare) deoarece este posibil să fie necesară verificarea funcțiilor hepatice.

De asemenea, este posibil să apară scăderea numărului de celule din sânge (anemie).

### **Riscul de acidoză lactică**

Competact poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă, numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este de asemenea crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiuni medicale în care o parte a corpului beneficiază de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Competact pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare** (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

**Încetați să luați Competact și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică**, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

În timpul tratamentului cu Competact, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Competact în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Competact.

### **Hipoglicemie**

Este mai probabil ca valorile concentrației de zahăr din sângele dumneavoastră să scadă sub valorile normale (hipoglicemie), dacă luați Competact împreună cu alte medicamente antidiabetice. Dacă manifestați simptome de hipoglicemie, cum sunt slăbiciune, amețală, transpirație excesivă, bătăi rapide ale inimii, tulburări de vedere sau dificultăți de concentrare, trebuie să consumați puțin zahăr pentru a vă crește la loc concentrația de zahăr din sânge. Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru mai multe informații dacă nu știți cum puteți să recunoașteți hipoglicemia. Se recomandă să aveți asupra dumneavoastră câteva cuburi de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc de fructe cu zahăr.

### **Fracturi ale oaselor**

La pacienții care utilizează pioglitazonă, în special la femei, a fost observată o frecvență mai mare a fracturilor osoase. Medicul dumneavoastră va ține cont de aceasta la prescrierea tratamentului dumneavoastră pentru diabetul zaharat.

### **Copii și adolescenți**

Nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Competact împreună cu alte medicamente**

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Competact înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Competact.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Competact. Este important mai ales să menționați următoarele:

- gemfibrozil (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge)
- rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei și a altor infecții)
- cimetidină (utilizată pentru reducerea acidității gastrice)
- glucocorticoizi (utilizați pentru tratarea inflamațiilor)
- beta-2 agoniști (utilizați în tratamentul astmului bronșic)
- •medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice)
- medicamente utilizate pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)

### **Competact împreună cu alcool**

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Competact, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Riscul de acidoză lactică”).

### **Sarcina și alăptarea**

- dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului. Competact nu este recomandat în timpul sarcinii. Dacă doriți să rămâneți gravidă, medicul dumneavoastră vă va sfătui să întrerupeți administrarea acestui medicament.
- nu utilizați Competact dacă alăptați sau dacă intenționați să vă alăptați copilul (vezi pct. „Nu luați Competact”).

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Acest medicament nu va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar trebuie să aveți grijă în cazul în care prezentați tulburări de vedere. Dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este redusă, medicul vă poate prescrie o doză mai mică.

### **Competact conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Competact**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Doza recomandată este de un comprimat administrat de două ori pe zi. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră vă poate spune să luați o doză diferită. Trebuie să înghițiți comprimatele cu un pahar cu apă. Puteți să vă luați comprimatele în timpul sau imediat după masă pentru a reduce posibilitatea apariției unei indigestii.

Dacă urmați un regim alimentar special pentru diabet zaharat, trebuie să continuați acest regim în timp ce luați Competact.

Greutatea dumneavoastră trebuie verificată la intervale regulate; în cazul în care greutatea crește, informați-vă medicul.

Medicul dumneavoastră vă va cere să vă faceți periodic analize de sânge pe parcursul tratamentului cu Competact. Aceasta pentru a verifica dacă ficatul vă funcționează normal. Medicul dumneavoastră va verifica cel puțin o dată pe an (mai des dacă sunteți vârstnic sau dacă aveți probleme cu rinichii) dacă rinichii vă funcționează normal.

### **Dacă luați mai mult Competact decât trebuie**

Dacă luați în mod accidental prea multe comprimate, sau dacă altcineva, ori un copil ia medicamentul dumneavoastră, discutați imediat cu un medic sau cu un farmacist. Concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate să scadă sub valorile normale și poate fi crescută prin consumul de zahăr. Se recomandă să aveți la dumneavoastră câteva cuburi de zahăr, dulciuri, biscuiți sau suc din fructe cu zahăr.

Dacă ați luat mai mult Competact decât trebuie, este posibil să prezentați acidoză lactică (vezi pct. „Riscul de acidoză lactică”).

### **Dacă uitați să luați Competact**

Luați Competact zilnic, așa cum v-a fost prescris. Cu toate acestea, dacă uitați să luați o doză, este suficient să săriți peste doza omisă și să luați următoarea doză în mod obișnuit. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

### **Dacă încetați să luați Competact**

Pentru a acționa corespunzător, Competact trebuie luat în fiecare zi. Dacă încetați să luați Competact, concentrația zahărului din sângele dumneavoastră poate crește. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a întrerupe tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Competact poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 utilizator din 10000), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Riscul de acidoză lactică”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați <Denumirea comercială a medicamentului> și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.

Cancerul de vezică urinară a apărut mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 100 persoane) la pacienții care iau Competact. Semnele și simptomele acestuia includ prezența sângelui în urină, durere la urinare sau necesitatea bruscă de a urina. Dacă prezentați oricare dintre cele menționate, adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Au fost raportate frecvent fracturi (pot afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții de sex feminin care iau Competact, iar acestea au fost de asemenea raportate și la pacienții de sex masculin (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) care iau Competact. Dacă prezentați această reacție adversă, adresați-vă medicului cât mai curând posibil.

A fost raportată (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile) vedere încețoșată determinată de umflarea (sau prezența lichidului) la nivelul părții din spate a ochiului (edem macular). În cazul în care vă confrunțați pentru prima dată cu aceste simptome, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil. De asemenea, dacă aveți deja vederea încețoșată iar simptomele se agravează, discutați cu medicul dumneavoastră cât mai repede posibil.

La pacienții care utilizează Competact au fost raportate cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile) reacții alergice. În cazul în care prezentați o reacție alergică gravă, incluzând urticarie și umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului care poate provoca dificultăți în respirație sau la înghițire, întrerupeți utilizarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Următoarele reacții adverse au fost resimțite de unii dintre pacienții care au luat Competact

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de stomac
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- diaree
- pierderea apetitului pentru alimente

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- umflare localizată (edem)
- creștere în greutate
- dureri de cap
- infecții respiratorii
- tulburări de vedere
- dureri articulare
- impotență
- sânge în urină
- reducere a numărului de celule din sânge (anemie)
- amorțeală
- tulburări ale gustului

Reacții adverse mai puțin frecvente (poate afecta până la 1 din 100 persoane)

- inflamare a sinusurilor (sinuzită)

- evacuare de gaze în exces
- insomnie (dificultăți de somn)

Reacții adverse foarte rare (poate afecta până la 1 utilizator din 10000)

- scădere a cantității de vitamina B<sub>12</sub> în sânge
- înroșire a pielii
- mâncărimi ale pielii
- erupție nodulară pe piele însoțită de mâncărime (urticarie)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- inflamare a ficatului (hepatită)
- ficatul nu funcționează corespunzător (modificări ale enzimelor ficatului)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Competact**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Competact**

- Substanțele active sunt pioglitazonă și clorhidrat de metformină. Fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, povidonă (K 30), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, hipromeloză, macrogol 8000, talc și dioxid de titan (E171).

### **Cum arată Competact și conținutul ambalajului**

Comprimatele filmate (comprimatele) sunt de culoare albă până la aproape albă, alungite, convexe, gravate pe o parte cu „15 / 850” și pe cealaltă cu „4833M”.

Sunt livrate în blistere din aluminiu/aluminiu aflate în ambalaje cu 56 sau 112 comprimat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

**Fabricantul**

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlanda

Delpharm Novara S.r.l., Via Crosa, 86, I-28065 Cerano (NO), Italia

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

**Acest prospect a fost revizuit în august 2023.**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>