

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Competact 15 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni vesinikkloriidina ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Tabletid on valged või kahvatuvalged, piklikud, kattega, ühel küljel on märgistus "15 / 850" ja teisel küljel "4833M".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Competact on näidustatud teise rea ravimina II tüüpi diabeedi raviks, eriti ülekaalulistel täiskasvanud patsientidel, kellel suukaudse metformiini monoteraapia maksimaalse talutava annusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.

3...6 kuud pärast pioglitasonravi alustamist tuleb patsiente adekvaatse ravivastuse suhtes kontrollida (nt HbA_{1c} vähenemine). Ravivastust mittesaavutanud patsientidel tuleb pioglitason ära jätta. Pikaajalise ravi potentsiaalseid riske arvestades peavad ravi määranud arstid järgnevate tavapäraste visiitide käigus saama kinnitust, et pioglitasonist saadud kasu püsib (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid ($GFR \geq 90 \text{ ml/min}$)

Competacti soovitatav annus on 30 mg pioglitasoni ja 1700 mg metformiinvesinikkloriidi ööpäevas, (üks Competacti tablett 15 mg/850 mg, manustatuna kaks korda ööpäevas).

Enne patsiendi üleminekut Competactile võib kaaluda pioglitasoni annuse tiitrimist (lisatuna optimaalses annuses metformiinravile).

Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda otsest üleminekut metformiini monoteraapialt Competacti kasutamisele.

Eripopulatsioonid

Eakad

Kuna metformiin eritub neerude kaudu ning eakatel patsientidel esineb sageli neerufunktsiooni häireid, tuleb regulaarselt kontrollida Competacti kasutavate eakate patsientide neerufunktsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Arstid peavad ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ja suurendama annust järk-järgult, eriti, kui pioglitasoni kasutatakse koos insuliiniga (vt lõik 4.4 Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus).

Neerukahjustusega patsiendid

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Metformiini maksimaalne ööpäevane annus tuleb eelistatult jagada 2...3 annuseks. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Competacti sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

GFR ml/min	Metformiin	Pioglitatsioon
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Annuse kohandamiseta. Maksimaalne ööpäevane annus on 45 mg.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	
< 30	Metformiin on vastunäidustatud.	

Maksakahjustusega patsiendid

Competacti ei tohi kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Competacti ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tabletid neelata alla koos klaasi veega. Competacti manustamine söögikorra ajal või vahetult pärast sööki aitab vähendada metformiiniga seotud seedetrakti häireid.

4.3 Vastunäidustused

Competact on vastunäidustatud järgmiste seisundite korral:

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- Südamepuudulikkus või selle esinemine anamneesis (NYHA I – IV klass)
- Olemasolev põievähk või anamneesis põievähk
- Urimata makroskoopiline hematuuria
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat nagu näiteks: südame- või hingamispuudulikkus, hiljuti põetud müokardiinfarkt, šokk
- Maksakahjustus
- Äge alkoholimürgistus, alkoholism
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos)
- Diabeetiline prekooma

- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min)
- Ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
 - Dehüdratsioon
 - Raske infektsioon
 - Šokk
- Jodeeritud kontrastainete intravaskulaarne manustamine (vt lõik 4.4)
- Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Puuduvad kliinilised andmed pioglitasooni kasutamisest kolmikravina kombinatsioonis mõne teise suukaudse diabeedivastase ravimiga.

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb Competacti kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d)) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorses tulemustes on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Teadaoleva või kahtlustatava mitokondriaalse haigusega patsiendid:

Patsientidel, kellel on teadaolevad mitokondriaalsed haigused, nagu mitokondriaalne entsefalopaatia koos laktatsidoosi ja insuldilaadsete episoodidega (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis syndrome*, MELAS-e sündroom) ja emalt päritud diabeet ja kurtus (*Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), ei soovitata metformiini kasutada, kuna see võib põhjustada laktatsidoosi ägenemist ja neuroloogiliste tüsistuste tekkeriski, mis omakorda võivad põhjustada haiguse süvenemist.

Kui pärast metformiini võtmist tekivad MELAS-e sündroomile või MIDD-ile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi metformiiniga viivitamatult katkestada ja teha kohe diagnostiline hindamine.

Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Eakatel patsientidel esineb sageli asümptomaatilist neerufunktsiooni häiret. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerufunktsioon võib halveneda, näiteks antihüpertensiivse ravi või diureetilise ravi korral ja mittesteroidse põletikuvastase preparaadiga ravi alustamisel.

Vedeliku retentsioon ja südamepuudulikkus

Pioglitason võib põhjustada vedeliku retentsiooni, mis võib esile kutsuda või süvendada südamepuudulikkust. Vähemalt ühe kongestiivse südamepuudulikkuse (nt eelnev müokardi infarkt või sümptomaatiline koronaartõbi või eakad patsiendid) riskifaktoriga patsientide ravimisel, peavad arstid patsientidel ravi alustama väikseimast võimalikust annusest ning annust tuleb järk-järgult tõsta. Patsientidel tuleb jälgida südamepuudulikkuse sümptomeid, kaalutõusu või tursete teket, eriti neil, kel esineb kardiaalse reservi vähenemine. Pioglitasoni kasutamisel koos insuliiniga või kui pioglitasoni kasutati südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel, on müügiläbikäigelt teatatud südamepuudulikkuse juhtudest. Kuna insuliin ja pioglitason on mõlemad seotud vedeliku retentsiooniga, siis nende üheaegne manustamine võib suurendada tursete tekkeohtu. Pioglitasoni ja mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, sealhulgas selektiivseid COX-2 inhibiitoreid samaaegselt kasutanud patsientidel teavitati turuletulekujärgselt ka perifeersete tursete ja südamepuudulikkuse juhtudest. Competacti kasutamine tuleb katkestada, kui esineb kardiaalse staatuse halvenemine.

II tüüpi diabeediga ja eelneva makrovaskulaarse haigusega üle 75-aastaste patsientide seas viidi läbi kardiovaskulaarseid kaugtulemusi hindav pioglitasoni uuring. Pioglitason või platseebo lisati kuni 3,5 aastaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile. Selles uuringus suurenes südamepuudulikkuse teadete arv; siiski ei viinud see suuremuse tõusule.

Eakad

Kombinatsiooni kasutamist koos insuliiniga tuleb ettevaatusega kaaluda seoses suurenenud ohuga raskele südamepuudulikkusele.

Arvestades vanusest tulenevaid riske (eriti põievähk, luumurrud ja südamepuudulikkus), tuleb eakatel patsientidel kaaluda riski ja kasu suhet nii enne ravi kui ka ravi ajal.

Põievähk

Pioglitasoni kontrollitud kliiniliste uuringute metaanalüüs näitab pioglitasoni grupis põievähi suuremat esinemissagedust (19 juhtu 12 506 patsiendist, 0,15%) võrreldes kontrollgruppidega (7 juhtu 10 212 patsiendist, 0,07%), HR = 2,64 (95% usaldusvahemik: 1,11...6,31; p = 0,029). Pärast põievähi diagnoosimist ja uuringuravimit selleks hetkeks alla aasta saanud patsientide uuringust välja arvamist, oli juhte pioglitasoni grupis 7 (0,06%) ja kontrollgruppides 2 (0,02%). Epidemioloogilised uuringud on samuti näidanud pioglitasoniga ravitavatel diabeetikutel vähest põievähi riski suurenemist, kuigi kõigis uuringutes riski statistiliselt olulist suurenemist ei esinenud.

Põievähi riskifaktoreid tuleb hinnata enne pioglitasoniga ravi alustamist (riskid on vanus, suitsetamine anamneesis, kokkupuude töökeskonnas ainetega või kemoterapeutikumidega nt tsüklofosfamiin või kiiritusravi vaagnapiirkonnas). Iga makroskoopilise hematuuria juht tuleb enne pioglitasoniga ravi alustamist läbi vaadata.

Patsiente tuleb teavitada, et nad viivitamatult võtaksid ühendust oma arstiga, kui ravi ajal tekib makroskoopiline hematuuria või teised sümptomid nagu düsuuria või urineerimisraskused.

Maksafunktsiooni jälgimine

Turuletulekujärgselt on harva teatatud maksaensüümide kõrgeenenud tasemest ja maksarakkude funktsioonihäiretest koos pioglitasoniga (vt lõik 4.8). Kuigi väga harva on teatatud surmaga lõppenud juhtumitest, pole põhjuslikku seost avastatud.

Seetõttu on soovitatav Competacti ravi saavatel patsientidel periooditi jälgida maksaensüüme. Maksaensüüme tuleb määrata kõikidel patsientidel enne Competacti ravi määramist. Competacti ravi ei tohi alustada neil patsientidel, kellel maksaensüümi väärtused on tõusnud (ALAT > 2,5 korda üle normi) või esineb mõni muu maksahaigusele viitav näitaja.

Määratud Competacti ravi korral on soovitatav maksaensüüme kontrollida perioodiliselt, olenevalt kliinilisest vajadusest. Kui Competacti ravi ajal tõusevad ALAT-i väärtused 3 korda üle normiväärtuse,

tuleb maksaensüümi väärtusi taaskontrollida nii ruttu kui võimalik. Kui ALAT-i väärtused püsivad > 3 korda üle normväärtuse, tuleb ravi lõpetada. Kui patsiendil tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme. Kliiniline otsus Competacti ravi jätkamise osas tuleb teha laboratoorsetele näitajatele toetudes. Ikteruse esinemisel tuleb ravimpreparaadi kasutamine lõpetada.

Kehakaalu tõus

Kliinilistes uuringutes esines pioglitasonravi korral annusega seotud kehakaalu tõus, mis võib olla põhjustatud rasva akumulatsioonist ja mõnedel juhtudel vedeliku retentsioonist. Mõnedel juhtudel võib kaalutõus olla südamepuudulikkuse sümptomiks; mistõttu kaalu tuleb tähelepanelikult jälgida.

Hematoloogia

Pioglitasonravi korral esines hemoglobiinisalduse kerge vähenemine (4% suhteline vähenemine) ja hematokriti vähenemine (4,1% suhteline vähenemine), mis on kooskõlas hemodilutsiooniga. Võrdlevates kontrolluuringutes pioglitasoniga esinesid sarnased muutused metformiiniga (hemoglobiini 3...4% ja hematokriti 3,6...4,1% suhteline langus) ravitud patsientidel.

Hüpopglükeemia

Suukaudse kaksikravi korral sulfonüüluureatega pioglitasoni saavatel patsientidel esineb oht annusest tingitud hüpopglükeemia tekkimisele ja vajalikuks võib osutuda sulfonüüluurea annuse vähendamine.

Silmahaigused

Turuletulekujärgselt on tiasolidiindioonide, sh pioglitasoni kasutamisel teatatud diabeetilise maakula turse esmakordsest tekkest või süvenemisest koos vähenenud nägemisteravusega. Paljud nendest patsientidest teatasid kaasnevast perifeersest tursast. Ei ole selge, kas pioglitasoni ja maakula turse vahel on otsest seost, kuid ravimit väljakirjutanud arstid peavad olema valvsad olema valvsad maakula turse tekkimise võimaluse suhtes, kui patsiendid teatavad nägemisteravuse häiretest; ning tuleb arvestada asjakohase oftalmoloogilise konsultatsiooniga.

Kirurgia

Kuna Competact sisaldab metformiinesinikloriidi, tuleb selle kasutamine üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiaga operatsiooni ajaks katkestada. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taas alustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb Competacti kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

Polütsüstiliste munasarjade sündroom

Insuliini toime suurendamise tagajärjel võib pioglitasonravi põhjustada polütsüstilise munasarja sündroomiga patsientidel ovulatsiooni. Nendel patsientidel esineb rasestumise oht. Patsiendid peavad olema teadlikud rasestumise riskist ning kui patsient soovib rasestuda või kui rasestumine on toimunud, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.6).

Teised

Randomiseeritud kontrollitud topeltpimedad kliinilised uuringud näitasid naiste seas suurenenud luumurdude esinemise riski ühises luumurru kõrvaltoimete analüüsis (vt lõik 4.8).

Arvutatud luumurru juhud olid 1,9 murdu 100 patsiendiaasta kohta pioglitasoniga ravitud naistel ja 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrdlusravimiga ravitud naistel. Seega on selles pioglitasoni andmekogumis uuritud murdude ületusrisk naistel 0,8 murdu 100 patsiendiaasta kohta.

Mõned epidemioloogilised uuringud näitasid luumurdude riski sarnast suurenemist nii meestel kui naistel. Pioglitasoniga ravitavatel patsientidel tuleb pikaajalise ravi korral arvesse võtta murdude esinemise riski (vt lõik 4.8).

Pioglitasoni tuleb ettevaatusega kasutada samaaegsel manustamisel tsütokroom P450 2C8 inhibiitoritega (nt gemfibrosiil) või indutseerijatega (nt rifampitsiin). Veresuhkru tasemeid tuleb hoolikalt jälgida. Arvesse tuleb võtta pioglitasoni annuse kohandamist soovitatud annustamise piirides või muutuseid diabeedi ravis (vt lõik 4.5).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Competactiga ei ole nõuetekohaseid koostoimeuuringuid läbi viidud. Järgnevad lõigud sisaldavad teadaolevat informatsiooni ravimi koostisse kuuluvate toimeainete (pioglitasoni ja metformiini) kohta.

Metformiin

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuuringute puhul tuleb Competacti kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

Kombinatsioonid, mis nõuavad ettevaatust

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklo-oksügenaas (COX) II inhibiitorid, angiotensiini konverteerivate ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis Competactiga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Katioonsed ravimid, mis elimineeritakse renaalse tubulaarsekretsiooni teel (nt tsimetidiin) võivad omada koostoimet metformiiniga, võisteldes ühiste neerutorukestest koosnevate transpordisüsteemide pärast. Seitsmel tervel vabatahtlikul läbi viidud uurimus tõestas, et 400 mg tsimetidiini manustamine kaks korda päevas suurendas metformiini süsteemset ekspositsiooni (AUC) 50% ja C_{max} 81% võrra. Seetõttu peab renaalse tubulaarsekretsiooni teel elimineeritavate katioonsete ravimite koosmanustamisel arvesse võtma glükeemilise kontrolli põhjalikku jälgimist, doosi korrigeerimist soovitatava annustamise piires ja muudatusi diabeedi ravis.

Pioglitason

On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) samaaegne manustamine toob kaasa pioglitasoni kontsentratsioonikõvera aluse pindala kolmekordse suurenemise. Kuna esineb potentsiaalne tõus annusega seotud kõrvaltoimetes, võib gemfibrosiili samaaegsel manustamisel osutada vajalikuks pioglitasoni annuse vähendamine. Veresuhkru tasemeid tuleb täpselt jälgida (vt lõik 4.4). On teada, et pioglitasoni samaaegne manustamine rifampitsiiniga (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) toob kaasa pioglitasoni kontsentratsioonikõvera aluse pindala vähenemise 54% võrra. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks pioglitasoni annuse suurendamine. Veresuhkru tasemeid tuleb täpselt jälgida (vt lõik 4.4).

Glükokortikosteroidid (nii süsteemsed kui lokaalsed), beeta-2-adrenomimeetikumid ja diureetikumid omavad nn sisemist hüperglükeemilist aktiivsust. Patsienti tuleb sellest teavitada, samuti tuleb sagedamini kontrollida veresuhkru taset, eriti ravi alguses. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeediravimi annust korrigeerida.

AKE inhibiitorite toimel võib langeda veresuhkru tase. Vajadusel tuleb ravi ajal teise ravimpreparaadiga või pärast selle ärajätmist diabeediravimi annust korrigeerida.

Koostoime uuringud on näidanud, et pioglitason ei mõjuta oluliselt digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikat ega farmakodünaamikat. Inimuuringud ei näita tsütokroom P450 peamiste alatüüpide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induksiooni. *In vitro* uuringud ei ole näidanud ühegi tsütokroom P450 alatüübi inhibitsiooni. Seega ei ole oodata mingeid koostoimeid nende ensüümide poolt metaboliseeritavate ainetega, nt suukaudsete kontratseptiivide, tsüklosporiini, kaltsiumikanali blokaatorite ja HMG CoA reduktaasi inhibiitoritega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Prekliinilised või kliinilised andmed Competacti kasutamise kohta raseduse või imetamise ajal puuduvad.

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Competacti ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui patsient soovib rasestuda, tuleb ravi Competactiga lõpetada.

Rasedus

Pioglitasoniga seotud risk

Pioglitasoni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid inimestel läbiviidud uuringutest. Loomkatsed ei ole tõestanud teratogeenseid toimeid, kuid esinenud on farmakoloogilise toimega seotud fetotoksilisust (vt lõik 5.3).

Metformiiniga seotud risk

Loomkatsed ei ole näidanud teratogeenseid toimeid. Väikesemahulised kliinilised uuringud ei ole näidanud metformiini toimeid loote väärarengute tekkeks.

Competacti ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui patsient rasestub, tuleb ravi Competactiga lõpetada.

Imetamine

Lakteerivate rottide piimast on leitud nii pioglitasoni kui metformiini. Ei ole teada, kas rinnaga toitmisel jõuab ravim lapseni. Seetõttu ei tohi Competacti kasutada ka rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomade fertiilsuse uuringutes pioglitasoniga ei esinenud mõju paaritumisele, viljastumisele ega fertiilsuse indeksile.

Metformiin ei mõjutanud isaste ja emaste rottide fertiilsust, manustatuna nii kõrgetes annustes kui 600 mg/kg/päevas, mis kehapinna võrdlusele põhinedes on ligikaudu kolm korda rohkem kui maksimaalne inimesele soovitatud päevane annus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Competact ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski peavad nägemishäiretega patsiendid olema autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilisi uuringuid on teostatud nii Competacti tablettidega kui ka pioglitasoni ja metformiini samaaegse kasutamisega (vt lõik 5.1). Ravi alguses võib esineda kõhuvalu, kõhulahtisust, isutust, iiveldust ja oksendamist, need reaktsioonid on väga tavalised, kuid tavaliselt kaovad enamikul juhtudel iseenesest. Laktatsidoos on tõsine reaktsioon, mis võib ilmuda väga harva ($< 1/10\,000$) (vt lõik 4.4) ja teised reaktsioonid nagu luumurd, kehakaalu tõus ja tursed võivad ilmuda sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Allpool on loetletud MedDRA poolt soovitatud termineid kasutades organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse järgi kõrvaltoimed, mida on registreeritud topeltpimedates uuringutes ja turuletulekujärgses kogemuses. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse vähenemise ja seejärel tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Pioglitason	Metformiin	Competact
Infektsioonid ja infestatsioonid			
ülemiste hingamisteede infektsioon	sage		sage
sinusiit	aeg-ajalt		aeg-ajalt
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
põievähk	aeg-ajalt		aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired			
aneemia			sage
Immuunsüsteemi häired			
ülitundlikkus ja allergilised reaktsioonid ¹	teadmata		teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired			
B12-vitamiini imendumise häired ²		väga harv	väga harv
laktatsidoos		väga harv	väga harv
Närvisüsteemi häired			
hüpesteesia	sage		sage
Unetus	aeg-ajalt		aeg-ajalt
peavalu			sage
maitsetundlikkuse häired		sage	sage
Silma kahjustused			
nägemishäired ³	sage		sage
makulaarne ödeem	teadmata		teadmata

Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Pioglitason	Metformiin	Competact
Seedetrakti häired⁴			
kõhuvalu		väga sage	väga sage
kõhulahtisus		väga sage	väga sage
kõhupuhitus			aeg-ajalt
Isutus		väga sage	väga sage
iiveldus		väga sage	väga sage
oksendamise		väga sage	väga sage
Maksa ja sapiteede häired			
hepatiit ⁵		teadmata	teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
erüteem		väga harv	väga harv
sügelus		väga harv	väga harv
nõgestõbi		väga harv	väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
luumurd ⁶	sage		sage
artralgia			sage
Neerude ja kuseteede häired			
hematuuria			sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			
ereksioonihäired			sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
tursed ⁷			sage
Uuringud			
kaalutõus ⁸	sage		sage
alaniinaminotransferaasi tõus ⁹	teadmata		teadmata
maksafunktsiooni häired ⁵		teadmata	teadmata

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

¹ Pioglitasoniga ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest. Need reaktsioonid hõlmasid anafülaksiat, angioödeemi ja nõgestõbe.

² Metformiini pikaajalisel kasutamisel on leitud seos B12-vitamiini imendumise vähenemisel ja selle sisalduse langusel seerumis. Sellise etioloogia kaalutlemine on soovitatav, kui patsiendil esineb megaloplastiline aneemia.

³ Nägemishäired esinevad peamiselt ravi varajases staadiumis ning need on seotud vere glükoositaseme muutustega, mis tingivad ajutisi läätse elastsuse ja refraktsiooniindeksi muutusi.

⁴ Seedetrakti häired esinevad kõige sagedamini ravi alguses ja taanduvad enamikel juhtudel spontaanselt.

⁵ Üksikud andmed: maksa funktsioonide häired või hepatiit, mis mööduvad metformiini ravi katkestamisel.

⁶ Luumurdude kõrvaltoimete teadete põhjal viidi läbi ühisanalüüs randomiseeritud võrdlusravimiga kontrollitud topeltpimedad kuni 3,5 aastat kestnud kliinilised uuringud, mis hõlmasid üle 8100 patsiendiga pioglitasoniga ravitud gruppide ja 7400 patsiendiga võrdlusravimiga ravitud gruppide. Suurem murdude esinemissagedus oli pioglitasoni saanud naistel (2,6%), võrreldes võrdlusravimiga (1,7%). Pioglitasoniga ravitud meestel (1,3%) ei vaadeldud murdude esinemissagedust, võrreldes võrdlusravimiga (1,5%).

3,5 aastat kestnud uuringus PRO active esines pioglitasoniga ravitud naispatsientidel murde sagedusega 44/870 (5,1%: 1,0 murdu 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes võrdlusravimiga ravitud naispatsientidel esinenud sagedusega 23/905 (2,5%: 0,5 murdu 100 patsiendiaasta kohta). Täheldatud

murduriski suurenemine pioglitasoniga ravitud naistel on seega 0,5 murdu kasutamise 100 patsiendiaasta kohta. Pioglitasoniga ravitud meestel (1,7%) ei vaadeldud murdude esinemissagedust, võrreldes võrdlusravimiga (2,1%). Turuletulekujärgselt on luumurdudest teatatud nii nais- kui ka meessoost patsientidel (vt lõik 4.4).

⁷ Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldati turseid 6,3%-l patsientidest, keda raviti metformiini ja pioglitasoniga ühe aasta jooksul, kuid tursete esinemissagedus, võrreldes kontrollgrupiga (sulfonüüluurea, metformiin), oli 2,2% patsientidest. Tavaliselt täheldati kergeid või mõõdukaid turseid, mis ei vajanud ravi lõpetamist.

⁸ Aktiivsetes võrdlevates kontrolluuringutes, kus pioglitasoni anti monoteraapiana, tõusis kehakaal keskmiselt 2-3 kg ühe aasta jooksul. Kombineeritud uuringutes, kus pioglitasonile lisati metformiini, oli keskmiseks kaalutõusuks 1,5 kg ühe aasta jooksul.

⁹ Pioglitasoniga läbiviidud kliinilistes uuringutes esines ALAT-i aktiivsuse tõusu enam kui kolm korda üle normi ülemise piiri sama palju kui platseebo korral, kuid vähem kui metformiini või sulfonüüluurea kontrollgrupis. Maksaensüümide keskmised väärtused pioglitasonravi korral vähenesid.

Kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud südamepuudulikkuse esinemissagedus oli samasugune nagu platseebo, metformiini ja sulfonüüluurea grupis, kuid tõusis kombinatsioonis insuliiniga. Kaugtulemusi hindavas uuringus eelneva makrovaskulaarse haigusega patsientidel oli südamepuudulikkuse juhtude esinemissagedus 1,6% kõrgem pioglitasoniga, võrreldes platseeboga, kui see lisati insuliini sisaldavale ravile. Siiski ei viinud see suremuse tõusule selles uuringus. Nendel patsientidel, kes selles uuringus said pioglitasoni ja insuliini, täheldati ≥ 65 aasta vanuste patsientide seas südamepuudulikkusega patsientide kõrgemat protsenti, võrreldes alla 65-aastastega (9,7% võrreldes 4%-ga). Patsientidel, kes said insuliini ilma pioglitasonita, oli ≥ 65 -aastastel patsientidel südamepuudulikkuse esinemissagedus 8,2% võrreldes 4%-ga alla 65-aastastel patsientidel. Pioglitasoni turuletulekujärgselt on täheldatud südamepuudulikkust ning sagedamini kui pioglitasoni kasutati kombinatsioonis insuliiniga või patsientidel, kellel oli anamneesis südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi, (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on patsiendid võtnud pioglitasoni suuremates annustes kui soovitatav maksimaalannus 45 mg ööpäevas. Maksimaalne teadaolev annus on olnud 120 mg ööpäevas nelja päeva jooksul, millele järgnes annuse 180 mg ööpäevas manustamine seitsme päeva jooksul, ning sellega ei kaasnenud mingeid kliinilisi sümptomeid.

Metformiini suur üleannustamine (või laktatsidoosi kaasuvate riskide esinemine) võib viia laktatsidoosi tekkeni, mis vajab erakorralist ravi haiglas.

Hemodialüüs on efektiivseim meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD05.

Competact sisaldab kahte diabeedivastast toimeainet, millel on teineteist täiendavad toime mehhanismid, et parandada glükeemilist kontrolli II tüüpi mellitidiabeediga patsientidel. Nendeks on tiasolidiindioonide rühma kuuluv pioglitason ja biguaniidide rühma kuuluv metformiinvesinikkloriid. Tiasolidiindioonid vähendavad insuliiniresistentsust ja biguaniidid vähendavad endogeenset glükoosi produktsiooni maksas.

Pioglitasoni ja metformiini samaaegne kasutamine

Püsiva annuse kombinatsiooniga tableti pioglitason 15 mg/metformiin 850 mg kaks korda päevas (N = 201), pioglitasoni 15 mg kaks korda päevas (N = 189) ja metformiini 850 mg kaks korda päevas (N = 210) kasutamist hinnati randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmaga uuringus II tüüpi mellitidiabeediga patsientidel, kellel oli ravi algul keskmine HbA_{1c} väärtus 9,5%. Varasemate diabeediravimite kasutamine katkestati 12 nädalaks enne ravi alguse mõõtmisi. Pärast 24-nädalast ravi oli ravi algusega võrreldes toimunud esmase tulemusnäitaja HbA_{1c} keskmine muutus kombinatsioonravi rühmas -1,83% võrreldes -0,96%-ga pioglitasoni rühmas ($p < 0,0001$) ja -0,99%-ga metformiini rühmas ($p < 0,0001$).

Selles uuringus täheldatud ohutusprofiil kajastas üksikravimitega esinenud teadaolevaid kõrvaltoimeid ega tekitanud uusi ohutusprobleeme.

Pioglitason

Pioglitasoni toime tulemuseks on insuliiniresistentsuse vähenemine. Pioglitason näib toimivat rakutuuma spetsiifiliste retseptorite (peroksisoomi proliferatsiooni aktiveerivate gammaretseptorite) aktivatsiooni kaudu, mille tagajärjel tõusis loomadel maksa-, rasva- ja skeletilihaskude insuliinitundlikkus. On tõestatud, et pioglitasonravi vähendab glükoosi väljastamist maksast ning suurendab insuliiniresistentsuse korral glükoosi perifeerset jaotumist.

II tüüpi diabeediga patsientidel paraneb glükeemiline kontroll nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Glükeemilise kontrolli paranemisega kaasneb insuliini kontsentratsioonide vähenemine plasmas nii söögieelselt kui täiskõhu seisundis. Pioglitasoni ja gliklasiidi monoteeraapiat võrdlevat kliinilist uuringut pikendati kahe aastani, määramaks ravi ebaõnnestumiseni kuluvat aega (selle näitajaks oli $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ pärast esimest kuut ravikuud). Kaplani-Meieri analüüs näitas, et gliklasiidiga ebaõnnestub ravi varem kui pioglitasoniga. Kahe aasta pärast püsis glükeemiline kontroll (näitajaks oli $HbA_{1c} < 8,0\%$) 69%-l pioglitasoniga ravitud ja 50%-l gliklasiidiga ravitud patsientidest. 2-aastases uuringus, milles võrreldi pioglitasoni ja gliklasiidi, lisatuna metformiinile, oli glükeemiline kontroll, mida mõõdeti HbA_{1c} keskmise muutusena algväärtusest, ühe aasta pärast mõlema ravigrupi puhul samasugune. HbA_{1c} halvenemise kiirus teisel aastal oli pioglitasoni korral väiksem kui gliklasiidiga.

Platseebokontrollitud uuringus, randomiseeriti ebaadekvaatse glükeemilise kontrolliga patsiendid hoolimata kolmekuulisest optimeeritud insuliinravist pioglitasoni- või platseebogruppi 12 kuuks. Pioglitasoni saanud patsientidel oli keskmine HbA_{1c} vähenemine 0,45%, võrreldes nendega, kes jätkasid ainult insuliiniga ning insuliini annuse vähenemine pioglitasoniga ravitud gruppis.

HOMA analüüs näitab, et pioglitason parandab beetarakkude funktsiooni ning tõstab insuliinitundlikkust. Kaheaastased kliinilised uuringud on tõestanud selle toime püsimist.

Üheaastastes kliinilistes uuringutes kutsus pioglitason järjekindlalt esile albumiini/kreatiniini suhte statistiliselt olulise vähenemise, võrreldes ravieelsega.

Pioglitasoni toimet (45 mg monoteeraapia võrdlus platseeboga) uuriti 18-nädalases väikeses uuringus II tüüpi diabeediga patsientidel. Pioglitasoni seostati olulise kehakaalu tõusuga. Vistseraalne rasv vähenes oluliselt, samal ajal kui kõhuvälise rasvkoe hulk tõusis. Pioglitasoni poolt keharasvade jaotumisele avaldatava toimega kaasneb insuliinitundlikkuse paranemine. Enamustes kliinilistes uuringutes vähenes plasma üldine triglütseriidide ja vabade rasvhapete tase ning tõusis HDL-kolesterooli tase,

võrreldes platseeboga, ning LDL-kolesterooli taseme väike, kuid kliiniliselt ebaoluline tõus. Kuni kaheaastase kestusega kliinilistes uuringutes vähendas pioglitason plasma üldist triglütseriidide ja vabade rasvhapete taset ning suurendas HDL-kolesterooli taset olulisemal määral kui platseebo, metformiin või gliklasiid. Pioglitason ei põhjustanud LDL-kolesterooli taseme statistiliselt olulist tõusu, võrreldes platseeboga, kuid metformiini ja gliklasiidiga täheldati selle langust. 20-nädalase kestusega uuringus täheldati, et pioglitason vähendab triglütseriidide taset tühja kõhu seisundis ning ka söömisjärgset hüpertriglütserideemiat, kuna toimib nii imendunud kui maksas sünteesitud triglütseriididele. Need toimed ei olenenud pioglitasoni toimest veresuhkru tasemele ning erinesid statistiliselt olulisel määral glibenklamiidi toimetest.

Kardiovaskulaarseid kaugtulemusi hindavas uuringus PRO active randomiseeriti 5238 II tüüpi diabeedi ja eelneva makrovaskulaarse haigusega patsienti lisaks antidiabeetilisele ja kardiovaskulaarsele ravile kuni 3,5 aastaks pioglitasoni- või platseeborühma. Uuringus osalenute keskmine vanus oli 62 aastat ja diabeedi keskmine kestus oli 9,5 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest sai insuliini kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonüüluureaga. Uuringusse sobimiseks pidi patsiendi anamneesis olema üks või enam järgmistest seisunditest: müokardiinfarkt, insult, perkutaanne koronaarinterventsioon või AKŠ, äge koronaarsündroom, koronaartõbi või perifeersete arterite obstruktiivne haigus. Ligi pooltel patsientidest oli eelnevalt olnud müokardiinfarkt ja umbes 20%-l oli olnud insult. Ligikaudu pooltel uuringupopulatsioonist oli anamneesis vähemalt kaks kardiovaskulaarset kriteeriumit. Pääegu kõik osalenutest (95%) said kardiovaskulaarseid ravimpreparaate (beetablokaatorid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II inhibiitorid, kaltsiumikanali blokaatorid, nitraadid, diureetikumid, atsetüülsalitsüülhape, statiinid, fibraadid).

Kuigi uuring ei näidanud erinevust esmase kombineeritud tulemusnäitaja (üldsuremuse, mitfefataalse müokardiinfarkti, insuldi, ägeda koronaarsündroomi, jala amputatsiooni, koronaar-revaskularisatsiooni, jala revaskularisatsiooni esinemissageduse muutuse) suhtes, näitavad tulemused, et pioglitasoni kasutamisel ei esine pikaajalisi kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid. Tursed, kehakaalu tõus ja südamepuudulikkus siiski sagesid. Südamepuudulikkusest tingitud suremuse tõusu ei täheldatud.

Metformiin

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaniid, mis langetab nii basaalsel kui einejärgset vere glükoosisisaldust. Metformiin ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ning seetõttu ei põhjusta ka hüperglükeemiat.

Metformiinil on kolm toimemehhanismi:

- vähendab glükoosi produktsiooni maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi pärssimise teel;
- suurendades mõõdukalt lihaskoe insuliinitundlikkust, parandab glükoosi perifeerset omastamist ja utiliseerimist;
- aeglustab glükoosi imendumist seedetraktist.

Metformiin stimuleerib intratsellulaarset glükogeeni sünteesi, avaldades toimet glükogeensüntaasile. Metformiin suurendab spetsiifiliste membraani glükoosikandurite (GLUT-1 ja GLUT-4) transpordivõimet.

Sõltumatult veresuhkru sisaldust langetavast toimest on metformiinil soodne toime lipiidide ainevahetusele. Seda on demonstreeritud raviannuste kasutamisel keskmise kestusega või pikaajalistes kontrollitud kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli, LDLc ja triglütseriidide taset.

Prospektiivses randomiseeritud uuringus (UKPDS) leidis tõestust efektiivse veresuhkru kontrolli pikaajaline kasu II tüüpi melliitdiabeedi korral. Metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide (kui ainult dieet ei osutunud piisavaks) ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- diabeedi tüsistuste absoluutne risk vähenes oluliselt metformiinigrupis (29,8 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieedi (43,3 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,0023$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,0034$);
- diabeediga seotud suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,017$);
- üldise suremuse absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieedi (20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,011$) ning sulfonüüluurea kombinatsioon- ja insuliini monoterapia gruppidega (18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta) ($p = 0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutne risk vähenes oluliselt: metformiini kasutamisel 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi puhul 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Competactiga läbi viidud uuringute tulemusi II tüüpi melliitdiabeediga laste kõikide alarühmade kohta. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Competact

Bioekvivalentsed uuringud tervetel vabatahtlikel on näidanud, et eraldi sisse võetavate tablettidena Competact on bioekvivalent pioglitasooni ja metformiini manustamisele.

Competacti manustamisel tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud toit pioglitasooni AUC-d ja C_{max} -i. Siiski, metformiini manustamisel täis kõhuga olid keskmised AUC ja C_{max} madalamad (vastavalt 13% ja 28%). Täiskõhuga manustamisel hilines T_{max} ligikaudu 1,9 t pioglitasooni puhul ja 0,8 t metformiini puhul.

Järgnev informatsioon puudutab Competacti üksikkomponentide farmakokineetilisi omadusi.

Pioglitasoon

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub pioglitasoon kiiresti, muutumatul kujul pioglitasooni maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutavad tavaliselt 2 tundi pärast manustamist. Annustega 2-60 mg täheldati kontsentratsioonide proportsionaalset tõusu. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 4-7 päeva pärast. Pidev kasutamine ei põhjusta ühendi ega tema metaboliitide kumulatsiooni. Imendumine ei sõltu söögiaegadest. Absoluutne biosaadavus on üle 80%.

Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala inimesel on 0,25 l/kg.

Pioglitasoon ja kõik aktiivsed metaboliidid on väga tugevalt seotud plasmavalkudega (> 99%).

Biotransformatsioon

Pioglitasoon teeb läbi ulatusliku metabolismi maksas, kus alifaatsed metüleenrühmad hüdroksüülitakse. See toimub eelkõige tsütokroom P450 2C8 abil, kuigi vähemal määral osalevad teised alatüübid. Kuuest teadaolevast metaboliidist kolm on aktiivsed (M-II, M-III, M-IV). Kui arvesse võtta aktiivsus, kontsentratsioonid ja valgusiduvus, siis pioglitasoon ja metaboliit M-III on võrdselt

efektiivsed. M-IV on samadest parameetritest lähtudes kolm korda efektiivsem kui pioglitason, kuid M-II suhteline efektiivsus on minimaalne.

In vitro uuringud ei ole andnud tõestust, et pioglitason inhibeeriks ükskõik millist tsütokroom P450 alatüüpi. Inimesel ei esine mingit peamiste indutseeritavate P450 isoensüümide 1A, 2C8/9 ega 3A4 induksiooni.

Koostoimeuuringud on näidanud, et pioglitasonil puudub oluline toime digoksiini, varfariini, fenprokumooni ja metformiini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. On teada, et pioglitasoni ja gemfibrosiili (tsütokroom P450 2C8 inhibiitor) või rifampitsiini (tsütokroom P450 2C8 indutseerija) samaaegne manustamine vastavalt suurendab või vähendab pioglitasoni plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.5).

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud pioglitasoni manustamist inimesele avastati radioaktiivsus põhiliselt väljaheites (55%) ja vähemal määral uriinis (45%). Loomadel leidub ainult väike kogus muutumatut pioglitasoni uriinis või väljaheites. Muutumatu kujul pioglitasoni keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on inimesel 5...6 tundi ning tema aktiivsetel metaboliitidel 16...23 tundi.

Eakad

Tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetika on üle 65-aastastel patsientidel ja noortel sarnane.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel esineb madalam pioglitasoni ja tema metaboliitide kontsentratsioon plasmas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid algsubstantsi kliirens pärast suukaudset manustamist on ühesugune. Seega vaba (sidumata) pioglitasoni kontsentratsioon on muutumatu.

Maksakahjustusega patsiendid

Pioglitasoni kogu kontsentratsioon plasmas ei ole muutunud, kuid jaotusruumala on suurenenud. Seetõttu on kliirens vähenenud, millega kaasneb sidumata pioglitasoni fraktsiooni tõus.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudse annuse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2,5 t jooksul. Tervetel isikutel on 500 mg metformiini tableti absoluutne biosaadavus u 50-60%. Pärast suukaudse annuse manustamist oli imendumata ravimi osakaal roojas 20-30%.

Suukaudsel manustamisel on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne. Metformiini tavaliste annuste ja manustamisskeemide kasutamisel saabub püsikontsentratsioon plasmas 24...48 tunni jooksul ning jääb üldjuhul alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) 4 µg/ml, isegi maksimaalsete annuste puhul.

Toit vähendab ja vähesel määral ka aeglustab metformiini imendumist. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni 40% langust, AUC 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja pikenemist 35 min võrra. Muutuste kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Metformiin seondub plasmavalkudega vähesel määral. Ravim tungib erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ning saabub ligikaudu ühel ja samal ajal. Erütrotsüüdid on suure tõenäosusega sekundaarne jaotusruum. Keskmine jaotusruumala on 63-276 l.

Biotransformatsioon

Metformiini eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole metaboliite leitud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiini elimineerub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudsel annuse manustamisel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg u 6,5 t. Neerufunktsiooni häire korral väheneb renaalne kliirens võrdeliselt kreatiniinikliirensiga ning pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinisalduse suurenemist plasmas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Competactis sisalduvate toimeainete kombinatsiooniga ei ole loomkatseid teostatud. Järgnevad andmed pärinevad uuringutest, mis teostati pioglitasoni või metformiini eraldi.

Pioglitason

Toksikoloogilistes uuringutes täheldati hiirtel, rottidel, koertel ja ahvidel pärast korduvat manustamist plasma ruumala suurenemist, millega kaasnes hemodilatsioon, aneemia ja südamelihase mööduv ekstsentriline hüpertroofia. Peale selle tuvastati rasvade suurenenud ladestumist ja infiltraate. Neid leide täheldati erinevatel liikidel selliste kontsentratsioonide korral, mis ületasid kuni neljakordselt kliinilised kontsentratsioonid. Pioglitasoni loomuringutes ilmnis loote kasvu pidurdumine. See oli omistatav pioglitasoni omadusele vähendada emal raseduse ajal esinevat hüperinsulineemiat ning insuliinresistentsuse tõusu, mistõttu loote kasvuks vajalike metabolismiproduktide hulk väheneb.

Ulatuslikus *in vivo* ja *in vitro* genotoksilisuse uuringute seerias ei avastatud pioglitasonil genotoksilist toimet. Pioglitasoniga kuni 2 aastat ravitud rottidel esines sagedamini põieepiteeli hüperplaasiat (isastel ja emastel) ja põietuumorit (isastel).

Kuseteede kivide tekkimine ja olemasolu koos hilisema ärrituse ja hüperplaasiaga postuleeriti täheldatud tumorigeense toime mehaaniliseks aluseks isastel rottidel. 24 kuu pikkune mehhaaniline uuring isastel rottidel näitas, et pioglitasoni manustamine põhjustas põie hüperplastiliste muutuste esinemissageduse tõusu. Dieedi happelisemaks muutmine vähendas oluliselt tuumorite esinemissagedust, kuid ei kaotanud nende esinemist täielikult. Mikrokrustallide olemasolu halvendas hüperplastilist reaktsiooni, kuid seda ei peetud hüperplastiliste muutuste peamiseks põhjuseks. Isaste rottide tumorigeensete leidude tähtsust inimestele ei saa välistada.

Kummastki soost hiirtel ei täheldatud tumorigeenset toimet. Kuni 12 kuud pioglitasoniga ravitud koertel ega ahvidel ei täheldatud kusepõie hüperplaasiat.

Ravi kahe teise tiasolidiindiooniga suurendas käärsoole tuumorite esinemissagedust perekondlikult esineva adenomatoosse polüpoosiga (PAP) loomudel. Selle leiu tähtsus ei ole teada.

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud metformiini kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Povidoon (K30)
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat

Kilekate

Hüpromelloos
Makrogool 8000
Talk
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiiniumblistrid.
Pakendid 56, 112 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28/07/2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25/04/2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Count Wicklow
Iirimaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND (BLUE BOX'IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Competact 15 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

pioglitason/metformiinvesinikkloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

56 tabletti

112 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Competact 15 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Competact 15 mg/850 mg tabletid

pioglitason/metformiinvesinikkloriid

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

KALENDRIGA VARUSTATUD PAKENDITEL:

7 tabletiga blister 14 tabletiga blister

E	E 1	E 2
T	T 1	T 2
K	K 1	K 2
N	N 1	N 2
R	R 1	R 2
L	L 1	L 2
P	P 1	P 2

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Competact 15 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid pioglitason/metformiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Competact ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Competacti kasutamist
3. Kuidas Competacti kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Competacti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Competact ja milleks seda kasutatakse

Competact sisaldab pioglitasoni ja metformiini. See on suhkurtõvevastane ravim täiskasvanutele, mida kasutatakse II tüüpi (insuliinsõltumatu) suhkurtõve raviks, kui ravi ainult metformiiniga ei ole piisav. See II tüüpi suhkurtõve vorm avaldub tavaliselt täiskasvanueas, eriti kui patsient on ülekaaluline ning kus keha kas ei tooda piisavalt insuliini (hormoon, mis kontrollib veresuhkru taset) või ei saa toodetavat insuliini tõhusalt kasutada. Teie arst kontrollib, kas Competact toimib 3 kuni 6 kuud pärast selle kasutama hakkamist.

Competact aitab reguleerida veresuhkru taset II tüüpi suhkurtõve puhul, aidates organismil paremini ära kasutada toodetavat insuliini.

2. Mida on vaja teada enne Competacti kasutamist

Competacti ei tohi võtta

- kui olete pioglitasoni, metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb või on olnud südamepuudulikkus;
- kui te olete hiljuti põdenud südamelihase infarkti või teil esinevad raskekujulised vereringeprobleemid, kaasa arvatud šokk või hingamisraskused;
- kui teil esineb maksahaigus;
- kui te tarvitate liigselt alkoholi (kas iga päev või ainult aeg-ajalt);
- kui teil on kontrollimata diabeet, millega kaasneb nt raske hüperglükeemia (kõrge veresuhkru sisaldus veres), iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kiire kehakaalu langus, laktatsidoos (vt lõik „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoos. Ketoatsidoos on seisund, kui „ketokehad“ veres kuhjuvad; see võib viia diabeetilise prekooma tekkeni. Sümptomiteks on kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk;
- kui teil on või on kunagi olnud põievähk;
- kui teie uriinis on verd, mida teie arst ei ole kontrollinud;
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud;
- kui te põete raskekujulist nakkushaigust või teil esineb vedelikuvaegus;

- kui teile plaanitakse teha teatud tüüpi röntgenuuring, millega kaasneb kontrastaine süstimine, pidage nõu arstiga, sest Competacti kasutamine tuleb katkestada mõneks ajaks enne ja pärast uuringut;
- kui te toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Competacti kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga (vt ka lõik 4):

- kui teil on probleeme oma südamega. Mõnedel pikaajalise II tüüpi diabeediga ja südamehaigusega või eelnevalt esinenud insuldiga patsientidel, keda raviti pioglitasooni ja insuliiniga koos, tekkis südamepuudulikkus. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil ilmnevad südamepuudulikkuse sümptomid, nagu ebatavaline õhupuudus või kiire kaalutõus või lokaliseeritud paistetus (turse);
- kui teil esineb vedelikupeetus (vedeliku retentsioon) või südamepuudulikkus, eriti kui olete üle 75-aastane. Kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid, mis ka võivad põhjustada vedelikupeetust ja turseid, peate seda samuti oma arstile ütlema;
- kui teil esineb diabeediga seotud eritüüpi silmahaigus, mida nimetatakse maakula turses (silma põhja paistetus), pidage nõu oma arstiga, kui märkate oma nägemises muutusi;
- kui teil on munasarjatsüst (polütsüstiliste munasarjade sündroom). Kui te võtate Competacti, võib teil esineda ovulatsioon, mis suurendab rasestumise võimalust. Kui see kehtib teie kohta, kasutage sobivat rasestumisvastast vahendit, et vältida soovimatut rasestumist;
- kui teil esineb maksahäireid. Enne Competacti tarvitamise alustamist võetakse teilt vereproov, et kontrollida teie maksafunktsiooni. Seda uuringut tuleks teatud ajavahemike järel korrata. Palun informeerige oma arsti võimalikult ruttu, kui teil tekivad sümptomid, mis viitavad probleemile maksaga (nagu seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kurnatus, isutus ja/või tume uriin), kuna sel juhul tuleb teie maksafunktsiooni kontrollida.

Teil võib samuti tekkida vere punaliblede hulga vähenemine (aneemia).

Laktatsidoosi risk

Competact võib põhjustada väga harva, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks, eriti juhul, kui teie neerud ei funktsioneerigi hästi. Laktatsidoosi tekkeriski suurendab kontrollimata diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarbimine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mis tahes meditsiinilised seisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Järgmistel juhtudel pidage kohe nõu oma arstiga edasiste juhiste saamiseks:

- kui teil on teadaolev geneetiliselt pärilik haigus, mis mõjutab mitokondreid (energiat tootvaid komponente rakkudes), nagu MELAS-e sündroom (*Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes*; mitokondriaalne entsefalopaatia, müopaatia, laktatsidoos ja insuldilaadsed episoodid) või ema päritud diabeet ja kurtus (*Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*);
- kui teil tekib pärast metformiiniga ravi alustamist ükskõik milline järgmistest sümptomitest: krampid, vaimsete võimete langus, raskused kehaliigutuste tegemisel, närvikahjustusele viitavad sümptomid (nt valu või tuimus), migreen ja kurtus.

Katkestage Competacti võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada

dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Competacti võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise

meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine

- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Ravi ajal Competactiga kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Competacti võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Competactiga.

Hüpodükeemia

Kui te võtate Competacti koos teiste diabeediravimitega, on tõenäolisem, et teie veresuhkru tase võib langeda alla normaalse taseme (hüpodükeemia). Kui teil tekivad hüpodükeemia sümptomid, nagu nõrkus, pearinglus, suurenenud higistamine, südametegevuse kiirenemine, nägemishäired või keskendumisraskused, peate võtma veidi suhkrut oma veresuhkru taseme tõstmiseks. Kui te ei ole kindel, kuidas seda seisundit ära tunda, küsige lisateavet arstilt või apteekrilt. Teil on soovitatav endaga kaasas kanda veidi suhkrutükke, kompvekke, küpsiseid või suhkrut sisaldavat puuviljamahla.

Luumurrud

Luumurdude arvu tõusu täheldati pioglitasooni võtvatel patsientidel, eriti naistel. Teie arst arvestab sellega teie diabeedi ravi ajal.

Lapsed ja noorukid

Ei ole soovitatav kasutada alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Competact

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Competacti võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Competactiga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Competacti annust. Eriti oluline on rääkida:

- gemfibrosiil (kasutatakse kolesterooli alandamiseks)
- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja teiste infektsioonide raviks)
- tsimetidiin (kasutatakse maoülilihappesuse alandamiseks)
- glükokortikoidid (kasutatakse põletiku raviks)
- beeta-2-agonistid (kasutatakse astma raviks)
- ravimitest, mis suurendavad uriini eritumist (diureetikumid)
- valu ja põletiku ravimitest (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib)
- teatud kõrge vererõhu ravimitest (angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid)

Competact koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Competacti võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Laktatsidoosi risk“).

Rasedus ja imetamine

- Te peate ütlema oma arstile, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Competacti ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal. Kui te soovite rasestuda, soovib teie arst teil ravi lõpetada.

- Ärge kasutage Competacti, kui te imetate last või kavatsete imetama hakata (vt lõik „Ärge võtke Competacti“).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet, kuid olge ettevaatlik, kui teil esineb nägemishäire.

Competact sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Competacti kasutada

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks tablett kaks korda päevas. Vajadusel võib arst teil käskida võtta teistsugust annust. Kui teie neerufunktsioon on halvenenud, võib arst määrata teile väiksema annuse, mida võib osutuda vajalikuks manustada pioglitasooni ja metformiini eraldi tablettidena.

Te peate tablette alla neelama koos klaasi veega. Te võite tablette võtta söögikorra ajal või vahetult pärast sööki, et vähendada seedetrakti häirete tekkimise võimalust.

Juhul, kui te järgite suhkruhaigetele mõeldud eridieeti, siis tuleb seda jätkata ka Competacti võtmise ajal.

Regulaarselt on vaja kontrollida teie kehakaalu. Kehakaalu tõusust informeerige oma arsti.

Võttes Competacti tablette, palub teie arst teil regulaarsete intervallide tagant anda vereanalüüsi. See on vajalik selleks, et kontrollida maksafunktsiooni. Arst kontrollib teie neerutalitlust vähemalt kord aastas (sagedamini juhul, kui olete eakas või teil esineb neerutalitluse häireid).

Kui te võtate Competacti rohkem kui ette nähtud

Informeerige oma arsti või apteekrit koheselt, kui olete kogemata võtnud liiga palju tablette või kui laps või keegi teine on võtnud teie ravimit. Teie veresuhkru tase võib langeda alla normi ja seda saab tõsta süües suhkrut. Soovitav on kanda kaasas suhkrutükke, komme, küpsiseid või suhkrut sisaldavat mahla.

Kui olete võtnud Competacti rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida laktatsidoos. (vt lõik „Laktatsidoosi risk“).

Kui te unustate Competacti võtta

Tarvitage Competacti ettekirjutuse järgi iga päev. Kui üks annus jääb siiski võtmata, jätke vahelejäädud annus võtmata ja jätkake tavapäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui lõpetate Competacti võtmise

Competacti tuleb võtta iga päev, et see korralikult toimiks. Kui te lõpetate Competacti võtmise, võib teie veresuhkur minna kõrgeks. Rääkige oma arstiga enne ravi lõpetamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Competacti võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik “Laktatsidoosi risk”). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Competacti võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Competacti kasutanud patsientidel on aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) esinenud põievähki. Nähud ja sümptomid on veri uriinis, valulikkus urineerimisel või äkiline vajadus urineerida. Kui teil esineb mõni neist, rääkige oma arstiga niipea kui võimalik.

Sageli on teatatud luumurdudest Competacti kasutavatel naissoost patsientidel (võib esineda kuni 1-l inimesel 10-st) ja ka Competacti võtvatel meessoost patsientidel (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui teil esineb sellist kõrvaltoimet, võtke võimalikult kiiresti oma arstiga ühendust.

Täheldatud on ähmast nägemist paistetuse (või vedeliku) tõttu silma tagapõhjal (maakula turse) (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui teil esinevad sellised sümptomid esmakordselt öelge seda oma arstile nii kiiresti kui võimalik. Samuti, kui teil on juba ähmane nägemine ja sümptomid süvenevad, rääkige sellest arstile nii ruttu kui võimalik.

Competacti kasutavatel patsientidel on teatatud allergilistest reaktsioonidest teadmata sagedusega (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, sealhulgas nõgestõbi ja näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi, lõpetage selle ravimi võtmine ja rääkige sellest kohe oma arstile.

Patsientidel, kes on kasutanud Competacti, on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhuvalu
- halb enesetunne (iiveldus)
- oksendamine
- kõhulahtisus
- isutus

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- lokaliseerunud paistetused (turse)
- kehakaalu tõus
- peavalu
- hingamisteede põletikud
- nägemishäire
- liigesvalu
- impotentsus
- veri uriinis
- vereanalüüsi halvenemine (kehvveresus)
- tuimus
- maitsetundlikkuse häired

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- põletik põskkoobastes (sinusiit)
- gaasid
- unehäired (insomnia)

Väga harv (võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st)

- B₁₂-vitamiini sisalduse langus veres

- naha punetus
- sügelev nahk
- ägenenud ja sügelev lööve (nõgestõbi)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- maksapõletik (hepatiit)
- maks ei funktsioneerii nii hästi kui peaks (muutused maksaensüümides)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Competacti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Competact sisaldab

- Toimeained on pioglitason ja metformiinvesinikkloriid. Üks tablett sisaldab 15 mg pioglitasoni (vesinikkloriidina) ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, povidoon (K30), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat, hüpromelloos, makrogool 8000, talk ja titaandioksiid (E171).

Kuidas Competact välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on valged kuni kahvatuvalged, piklikud, kumerad, ühel küljel on märgistus “15 / 850” ja teisel küljel “4833M”.

Tabletid on alumiiniumist/alumiiniumist blistrites 56- ja 112-tabletti pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksamaa
Taani

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>