

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Competact 15 mg/850 mg, kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) ja 850 mg metformiinihydrokloridia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pitkulaisia, kalvopäällysteisiä. Toisella puolella on merkintä '15 / 850' ja toisella puolella '4833M'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Competact on tarkoitettu käytettäväksi erityisesti ylipainoisten tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien aikuispotilaiden, joiden sokeritasapainoa ei saada riittävässä määrin hallintaan oraalilla metformiinilääkityksellä yksinään suurinta siedettyä annosta käyttäen, toisen linjan hoitoon.

Potilaan hoitovaste (esim. HbA_{1c}-arvon pienentymä) tulee arvioida 3-6 kuukauden kuluttua pioglitatsonihoidon aloittamisesta. Potilaiden, joille ei saada riittävä vastetta, pioglitatsonilääkitys tulee lopettaa. Pitkäaikaishoidon mahdollisen riskin huomioiden lääkärin tulee varmistaa rutiinitarkastuksien yhteydessä, että potilas hyötyy pioglitatsonihoidosta (ks. Valmisteyhteenvedon kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Suositeltu Competact-annos on pioglitatsonia 30 mg/päivässä ja metformiinihydrokloridia 1 700 mg/päivässä (yksi Competact-tabletti 15 mg/850 mg kaksi kertaa päivässä).

Pioglitatsoni-annoksen titraamista (lisättynä metformiinin optimaaliseen annokseen) tulee harkita ennen kuin potilas siirretään Competact-lääkitykseen.

Metformiininoterapiasta voidaan siirtyä suoraan Competact-lääkitykseen, jos tämä on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Erityispopulasryhmät

Vanhukset

Metformiini erittyy munuaisten kautta. Competact-lääkitystä saavien vanhusten munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti, sillä vanhuksilla on taipumusta munuaisten vajaatoimintaan. (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Lääkärin on aloitettava hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurennettava annosta vähitellen, etenkin jos pioglitatsonia käytetään yhdessä insuliinin kanssa (ks. Kohta 4.4 Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Metformiinin enimmäisvuorokausiannos on hyvä jakaa 2–3 annokseen vuorokaudessa. Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Competact-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

GFR, ml/min	Metformiini	Pioglitatsonia
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3 000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Ei annosmuutosta Enimmäisvuorokausiannos on 45 mg.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1 000 mg Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	

Maksan vajaatoiminta

Competactia ei tule käyttää, jos potilaalla on heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Competact-tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit niellään vesilasillisen kanssa. Metformiinista johtuvat maha-suolikanavan oireet saattavat helpottua, jos Competact otetaan aterian yhteydessä tai heti aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Competact on kontraindisoitu, jos:

- potilaalla on yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaalla on tai on ollut sydämen vajaatoimintaa (NYHA I-IV)
- potilaalla on todettu tai aiemmin sairastettu virtsarakon syöpä
- potilaalla on tutkimaton makroskooppinen hematuria
- potilaalla on akuutti tai krooninen sairaus kuten sydämen tai hengitysteiden vajaatoiminta, äskettäin sairastettu sydäninfarkti tai sokki, jotka voivat aiheuttaa kudosten hapen puutetta
- potilaalla on maksan vajaatoimintaa
- potilaalla on akuutti alkoholimyrkytys tai alkoholismi
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- potilaalla on diabeteksesta johtuva pre-kooma
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)

- potilaalla on akuutti tila, joka voi johtaa munuaisten toimintahäiriöön, kuten:
 - potilaalla on dehydraatio
 - potilaalla on vakava infektio
 - potilaalla on sokki
- potilalle annetaan jodipitoisia varjoaineita suonensisäisesti (ks. kohta 4.4)
- potilas imettää (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pioglitazonin käytöstä yhtenä kolmen eri oraalisen diabeteslääkkeen yhdistelmähoidon osana ei ole kliinisiä kokemuksia.

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä Competact käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden [NSAID]) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava Competact käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

Potilaat, joilla on tai joilla epäillään olevan mitokondriotauteja:

Potilaille, joilla tiedetään olevan mitokondriotauteja kuten MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) -oireyhtymä ja MIDD (Maternal inherited diabetes and deafness) -diabetes, ei suositella metformiinia maitohappoasidoosin pahenemisen ja mahdollisesti taudin pahenemiseen johtavien neurologisten komplikaatioiden vaaran vuoksi.

Jos metformiinin ottamisen jälkeen ilmenee MELAS-oireyhtymään tai MIDD-diabetekseen viittaavia merkkejä tai oireita, metformiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja diagnostinen arviointi tehtävä.

Munuaisten toiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Munuaistoiminnan heikkeneminen on yleinen ja oireeton iäkkäillä henkilöillä. Erityisen huolellinen on oltava tilanteissa, joissa munuaisten toiminta saattaa heikentyä, esim. aloitettaessa kohonneen verenpaineen hoito, diureettihoito ja lääkitys tulehduskipulääkkeillä.

Nesteretentio ja sydämen vajaatoiminta

Pioglitatsoni saattaa aiheuttaa nesteretentiota, joka voi pahentaa tai nopeuttaa sydämen vajaatoimintaa. Kun hoidetaan sellaisia potilaita, joilla on ainakin yksi riskitekijä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle (kuten aikaisempi sydäninfarkti tai oireileva sepelvaltimotauti tai iäkäs potilas), lääkärin pitäisi aloittaa hoito pienimmällä mahdollisella annoksella ja suurentaa annosta vähitellen. Potilailta tulisi seurata sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita, painon nousua ja turvotusta erityisesti silloin, kun potilaan sydämen pumppausreservi on heikentynyt. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu sydämen vajaatoimintatapauksia, kun pioglitatsonia on käytetty yhdessä insuliinin kanssa tai kun pioglitatsonilla on hoidettu potilaita, joilla on jo aikaisemmin ollut sydämen vajaatoiminta. Koska sekä insuliinin että pioglitatsonin käyttöön saattaa liittyä nesteretentiota, näiden samanaikainen käyttö voi lisätä turvotuksen riskiä. Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on raportoitu myös ääreisturvotusta ja sydämen vajaatoimintaa, kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti pioglitatsonia ja tulehduskipulääkkeitä (NSAID-lääkkeitä), mukaan lukien selektiivisiä COX-2-estäjiä. Competact-hoito tulee lopettaa, jos sydämen tila heikkenee.

Pioglitatsonilla tehtiin kardiiovaskulaarinen päätetapahtumatutkimus alle 75-vuotiaille potilaille, joilla oli tyyppi 2 diabetes ja edeltävästi todettu kliinisesti merkitsevä valtimonkoveutustauti. Potilaalle lisättiin pioglitatsoni tai lumelääke aiemmin määrätyn diabetes- ja sydän- ja verisuonitautilääkityksen ohella. Hoidon kesto oli 3,5 vuoteen saakka. Tässä tutkimuksessa sydämen vajaatoimintaraportit lisääntyivät, mutta kuolleisuus ei kuitenkaan lisääntynyt.

Läkkäät

Yhteiskäyttöä insuliinin kanssa on harkittava tarkasti iäkkäille vakavan sydämen vajaatoiminnan suurentuneen riskin vuoksi.

Ikään liittyvien riskien (etenkin virtsarakon syövän, murtumien ja sydämen vajaatoiminnan) vuoksi hyöty/riski-arviointi on tehtävä huolellisesti sekä ennen hoitoa että sen aikana iäkkäitä hoidettaessa.

Virtsarakon syöpä

Kontrolloitujen kliinisten tutkimusten meta-analyysissä virtsarakon syöpää ilmoitettiin useammin pioglitatsonia saaneilla potilailla (19 tapausta, 12 506 potilasta, 0,15 %) kuin kontrolliryhmässä (7 tapausta, 10 212 potilasta, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % CI 1,11-6,31, p = 0,029). Kun jätettiin pois potilaat, jotka olivat saaneet tutkimuslääkettä vähemmän kuin vuoden ajan virtsarakon syövän diagnoosihetkellä, tapauksia oli seitsemän (0,06 %) pioglitatsonia saaneilla ja kaksi tapausta (0,02 %) kontrolliryhmässä. Epidemiologiset tutkimukset ovat viittanneet myös lievästi suurentuneeseen virtsarakon syövän riskiin diabeetikoilla, jotka saavat pioglitatsonia; kaikissa tutkimuksissa ei kuitenkaan ole todettu tilastollisesti merkitsevää riskin suurenemista.

Virtsarakon syöpään liittyvät riskitekijät on arvioitava ennen pioglitatsonihoidon aloittamista (riskejä ovat ikä, tupakointi, työperäinen altistus syöpää aiheuttaville aineille tai altistus solunsalpaajille, kuten syklofosamidille tai aiempi sädehoito lantion alueelle). Mahdollinen makroskooppinen hematuria on tutkittava ennen pioglitatsonihoidon aloittamista.

Potilaita on neuvottava ottamaan heti yhteyttä lääkäriin, jos hoidon aikana ilmenee makroskooppista hematuriaa tai muita oireita, kuten dysuriaa tai virtsaamispakkoa.

Maksan toiminnan seuranta

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin ilmenneen kohonneita maksaentsyymiarvoja ja maksasolutoiminnan häiriöitä pioglitatsonia käytettäessä (katso kohta 4.8). Vaikka kuolemantapauksia onkin hyvin harvoin raportoitu, näiden syy-yhteyttä pioglitatsonihoitoon ei ole osoitettu.

Siksi suositellaan, että Competactia saavien potilaiden maksan toimintaa seurataan säännöllisin väliajoin. Maksaentsyymien toiminta tulee tarkistaa kaikilta potilailta ennen Competact-hoidon aloittamista. Competact-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joiden maksa-arvot ovat lähtötilanteessa koholla (ALAT > 2,5 x normaalin yläraja) tai jos potilaalla on joitakin merkkejä maksasairaudesta.

Competact-hoidon aloittamisen jälkeen suositellaan maksaentsyymien toiminnan tarkistusta aika ajoin kliinisen harkinnan mukaan. Jos ALAT-arvo nousee 3 kertaa yli normaalin ylärajan Competact-hoidon aikana, maksan toimintakokeet tulisi uusida niin pian kuin mahdollista. Pioglitatsonihoito tulee keskeyttää, jos ALAT-arvo on pysyvästi yli 3 kertaa normaalin ylärajan. Jos potilaalle kehittyy maksan toiminnan häiriöihin viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipuja, uupumusta, ruokahaluttomuutta ja/tai virtsan tummumista, maksaentsyymitoiminta tulee tarkistaa. Competact-hoidon jatkamisesta voidaan päättää kliinisen arvion perusteella laboratoriolöydökset huomioiden. Jos havaitaan keltaisuutta, lääkevalmisteen käyttö tulee lopettaa.

Painon nousu

Kliinisten tutkimusten aikana pioglitatsonin havaittiin aiheuttavan annos riippuvaisesti painon nousua, mikä voi johtua rasvan kerääntymisestä ja joissakin tapauksissa siihen on liittynyt nesteiden kerääntymistä. Joissakin tapauksissa painon nousu voi olla oire sydämen vajaatoiminnasta. Näin ollen potilaan painoa tulee seurata.

Hematologia

Pioglitatsonihoidon aikana keskimääräiset hemoglobiiniarvot (4 %:n suhteellinen lasku) ja hematokriittiarvot (4,1 %:n suhteellinen lasku) laskivat vähän, mikä saattaa liittyä hemodiluutioon. Vertailevissa kliinisissä pioglitatsoni-tutkimuksissa havaittiin samanlaisia muutoksia metformiinia saaneilta potilailta (suhteellinen hemoglobiinin lasku 3-4 % ja hematokriitin 3,6-4,1 %).

Hypoglykemia

Potilailla, jotka saavat pioglitatsonia sisältävän yhdistelmävalmisteen lisäksi sulfonyyliureaa, voi olla annoksesta riippuvainen hypoglykemian vaara. Tällöin sulfonyyliurea-annoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Silmäsairaudet

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu tiatsolidiinidioneihin, mukaan lukien pioglitatsoni, liittyvästä puhjenneesta tai pahenneesta diabeettisesta makulaarisesta edeemasta, joka aiheuttaa näön heikkenemistä. Monet näistä potilaista kertoivat samanaikaisesta perifeerisesta edeemasta. Ei tiedetä, onko pioglitatsonin ja makulaarisen edeeman välillä suoraa yhteyttä, mutta lääkkeen määrääjien tulee ottaa huomioon makulaarisen edeeman mahdollisuus, jos potilaat kertovat näköhäiriöistä. Tällöin on harkittava potilaan lähettämistä asianmukaiseen oftalmologiseen tutkimukseen.

Leikkaukset

Koska Competact sisältää metformiinihydrokloridia, sen käyttö on lopetettava, jos sinulle tehdään leikkaus yleisanestesiassa, spinaalipuudutuksessa tai epiduraalipuudutuksessa. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai perorallisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa Competact kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

Munasarjojen monirakkulatauti

Koska pioglitatsoni tehostaa insuliinin toimintaa, sen antaminen munasarjojen monirakkulatautia sairastaville potilaille voi johtaa ovulaation uudelleen käynnistymiseen. Näillä potilailla saattaa olla

raskausriski. Potilaita on informoitava raskauden mahdollisuudesta. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi pioglitatsonihoitoa aikana, hoito on lopetettava (katso kohta 4.6).

Muut

Naisilla havaittiin olevan lisääntynyt murtumien esiintyvyys yhteisanalyyseissä, jossa tarkasteltiin kliinisissä tutkimuksissa haittavaikutuksina esiintyneitä murtumia. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, kontrolloituja kaksoissokkotutkimuksia (ks. kohta 4.8).

Pioglitatsoniryhmässä murtumien laskettu ilmaantuvuus oli 1,9 murtumaa sataa naispotilasvuotta kohti, vertailuryhmässä vastaava luku oli 1,1. Tässä tutkimustietokannassa havaittu naisten lisäriski saada murtumia pioglitatsonihoidossa on näin ollen 0,8 murtumaa sataa potilasvuotta kohti.

Jotkut epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että murtumariski suurenee yhtä paljon sekä miehillä että naisilla. Kun potilaita hoidetaan pioglitatsonilla, murtumavaara tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8).

Pioglitatsonin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP2C8:n isoentsyymien estäjiä (esim. gemfibrosiili) tai induktoreja (esim. rifampisiini). Veren glukoositasapainoa tulee seurata tarkoin. Pioglitatsoniannoksen muuttamista suositellun annosalueen rajoissa tai diabeteksen hoidon muuttamista tulee harkita (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Competact-valmisteella ei ole tehty virallisia interaktiotutkimuksia. Seuraavat tiedot kuvastavat sitä informaatiota, jota on saatavilla yksittäisistä lääkeaineista (pioglitatsoni ja metformiini).

Metformiini

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Jodivarjoaineet

Competact on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

Varotoimia vaativat yhdistelmät

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi [COX] II:n estäjät, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä Competact kanssa.

Kationisilla lääkevalmisteilla, jotka poistuvat erityksessä munuaistiehyeseen (esimerkiksi simetidiini), saattaa olla yhteisvaikutusta metformiinin kanssa, koska ne käyttävät yhteisistä munuaistiehyiden kuljetusjärjestelmää. Seitsemälle normaalille vapaaehtoiselle tehty tutkimus osoitti, että simetidiini, jota annettiin 400 mg päivässä, suurensi metformiinin systeemistä altistusta (AUC) 50 %:lla ja huippupitoisuutta (C_{max}) 81 %:lla. Sen vuoksi glykeemistä tasoa on tarkkailtava huolellisesti ja suositellun annostuksen muuttamista ja muutoksia diabeteksen hoidossa on harkittava, kun kationisia, munuaistiehyiden kautta erittyviä lääkevalmisteita annetaan yhtä aikaa.

Pioglitatsoni

Pioglitatsonin ja gemfibrotsiilin (sytokromi P450 2C8:n estäjä) yhteiskäytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen kolminkertaistumiseen. Annosriippuvaisten haittavaikutusten lisääntyminen on mahdollista, joten pioglitatsonin annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti gemfibrotsiilia. Glykeemisen hoitotasapainon tarkkaa seuranta tulee harkita (ks. kohta 4.4). Pioglitatsonin ja rifampisiinin (sytokromi P450 2C8:n induktori) yhteiskäytön on ilmoitettu johtaneen pioglitatsonin AUC-arvojen pienenemiseen 54 %:lla. Pioglitatsoniannoksen suurentaminen saattaa olla tarpeen, jos potilas käyttää samanaikaisesti rifampisiinia. Glykeemisen hoitotasapainon tarkkaa seuranta tulee harkita (ks. kohta 4.4).

Glukokortikoideilla (systemisesti tai paikallisesti annettuina), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen hyperglykeeminen aktiviteetti. Tästä on kerrottava potilaalle ja verensokerin seuranta on tehostettava, erityisesti hoidon alussa. Antihyperglykeemisten lääkkeiden annosta on tarvittaessa muutettava, kun edellämainittuja lääkkeitä käytetään samanaikaisesti tai kun niiden anto lopetetaan.

ACE:n estäjät saattavat alentaa verensokeriarvoja. Myös näissä tilanteissa antihyperglykeemisten lääkkeiden annosta on tarvittaessa muutettava, kun ACE:n estäjää käytetään samanaikaisesti tai kun sen anto lopetetaan.

Interaktiotutkimuksissa on todettu, että pioglitatsonilla ei ole olennaista vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenpropiononin ja metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Ihmiselle tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu sytokromin P450 1A:n, 2C8/9:n tai 3A4:n induktiota.

In vitro-tutkimuksissa ei ole osoitettu minkään sytokromin P450 alatyypin inhibitiota. Interaktioita näiden entsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden (esim. suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, siklosporiini, kalsiuminsalpaajat ja HMGCoA-reduktaasin estäjät) kanssa ei ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Prekliinistä tai kliinistä tietoa Competactin käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Ehkäisy miehille ja naisille

Competactia ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä. Jos potilas haluaa tulla raskaaksi, Competact-hoito on lopetettava.

Raskaus

Pioglitatsoniin liittyvät riskit

Pioglitatsonin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa ei ole osoitettu teratogeenisiä vaikutuksia, mutta farmakologiseen vaikutukseen liittyvää sikiötoksisuutta on todettu (ks. kohta 5.3).

Metformiiniin liittyvä riski

Eläimillä tehdyt kokeet eivät ole osoittaneet teratogeenisiä vaikutuksia. Suppeat kliiniset kokeet eivät ole osoittaneet metformiinilla olevan epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia.

Competactia ei saa käyttää raskauden aikana. Jos raskaus alkaa, Competact-hoito on lopetettava.

Imetys

Sekä pioglitatsonin että metformiinin on osoitettu erittyvän imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, altistaako imetys lapsen lääkkeelle. Competactia ei tule sen vuoksi käyttää imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Pioglitatsonilla tehdyissä hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia selvittäneissä eläinkokeissa ei esiintynyt vaikutuksia paritteluun, hedelmöittymiseen eikä hedelmällisyysindeksiin. Metformiini ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin niinkin suurina annoksina kuin 600 mg/kg/vrk, mikä on noin kolminkertainen annos ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden kehon pinta-alan perusteella verrattuna.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Competactilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan on kuitenkin oltava varovainen ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, jos hänellä esiintyy näköhäiriöitä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sekä Competact-tabletteja että pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmähoitoa on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Hoidon alussa saattaa esiintyä vatsakipua, ripulia, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua. Nämä reaktiot ovat hyvin yleisiä, mutta häviävät useimmissa tapauksissa itsestään. Maitohappoasidoosi on vakava haittavaikutus, ja sitä esiintyy hyvin harvoin ($< 1/10\,000$) (ks. kohta 4.4). Muita haittavaikutuksia, kuten luunmurtumia, painon nousua ja turvotusta saattaa esiintyä yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$) (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kaksoissokkotutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset luetellaan seuraavassa MedDRA-terminologian, elinryhmien ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan seuraavasti; hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinluokassa haittavaikutuksen ilmentymisen ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintyvyys		
	Pioglitasoni	Metformiini	Competact
Infektiot			
ylähengitystie-infektio	yleinen		yleinen
sinuiitti	melko harvinainen		melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
virtsarakon syöpä	melko harvinainen		melko harvinainen
Veri ja imukudos			
anemia			yleinen
Immuunijärjestelmä			
yliherkkyys- ja allergiset reaktiot ¹	tuntematon		tuntematon
Aineen-vaihdunta ja ravitsemus			
B12-vitamiinin vähentynyt imeytyminen ²		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
maitohappo-asidoosi		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
Hermosto			
hypestesia	yleinen		yleinen
unettomuus	melko harvinainen		melko harvinainen
päänsärky			yleinen
makuaiistin häiriöt		yleinen	yleinen

Haittavaikutus	Haittavaikutusten esiintyvyys		
	Pioglitatsoni	Metformiini	Competact
Silmät			
näköhäiriö ³	yleinen		yleinen
makulaturvotus	tuntematon		tuntematon
Ruoansulatus-elimistö⁴			
vatsakipu		hyvin yleinen	hyvin yleinen
ripuli		hyvin yleinen	hyvin yleinen
ilmavaivat			melko harvinainen
ruoka-haluttomuus		hyvin yleinen	hyvin yleinen
pahoinvointi		hyvin yleinen	hyvin yleinen
oksentelu		hyvin yleinen	hyvin yleinen
Maksa ja sappi			
hepatiitti ⁵		tuntematon	tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos			
eryteema		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
kutina		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
urtikaria		hyvin harvinainen	hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos			
luunmurtuma ⁶	yleinen		yleinen
nivelkipu			yleinen
Munuaiset ja virtsatiet			
verivirtsaisuus			yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat			
erektiohäiriö			yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
turvotus ⁷			yleinen
Tutkimukset			
painon nousu ⁸	yleinen		yleinen
suurentunut alaniiniamino-transferaasi-pitoisuus ⁹	tuntematon		tuntematon
poikkeavuudet maksan toiminta-kokeissa ⁵		tuntematon	tuntematon

Kuvaus joistakin haittavaikutuksista

¹Pioglitatsonihoitoa saavilla potilailla on raportoitu markkinoille tulon jälkeen yliherkkyysoireita, kuten anafylaksiaa, angioedeemaa ja nokkosihottumaa.

²B12-vitamiinin imeytymisen heikkeneminen sekä pitoisuuden pieneneminen seerumissa metformiinin pitkäaikaisen käytön aikana. Tällaisen etiologian huomioon ottamista suositellaan harkittavaksi, jos potilaalla on megaloplastinen anemia.

³Näköhäiriöitä on raportoitu etupäässä hoidon alkuvaiheessa ja ne liittyvät verensokerin vaihtelun aiheuttaman silmän linssin jätneyden ja taittovoiman (refractive index) tilapäisiin muutoksiin.

⁴Ruoansulatuskanavan häiriöitä esiintyy useimmiten hoidon alussa ja ne paranevat useimmissa tapauksissa itsestään.

⁵Yksittäiset raportit: Normaalista poikkeavat tulokset maksan toimintatesteissä tai hepatiitti, jotka palautuvat normaaleiksi metformiinihoidon keskeyttämisen jälkeen.

⁶Kliinisten tutkimusten aikana haittavaikutuksina ilmoitetuista luun murtumista tehtiin yhteisanalyysi. Tutkimukset olivat satunnaistettuja, vertailevia kaksoissokkotutkimuksia, joissa pioglitatsoniryhmässä oli yli 8 100 potilasta ja vertailuryhmässä yli 7 400 potilasta. Tutkimukset kestivät enimmillään

3,5 vuotta. Naisilla havaittiin enemmän murtumia pioglitatsoniryhmässä (2,6 %) kuin vertailuryhmässä (1,7 %). Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,3 % vs. vertailuvalmiste 1,5 %). Kolme ja puoli vuotta kestäneessä PROactive-tutkimuksessa, 44/870 (5,1 %; 1,0 murtumaa 100 potilasvuotta kohti) pioglitatsonilla hoidetuista naisista sai murtumia, vertailuryhmässä murtumia oli 23/905 (2,5 %; 0,5 murtumaa 100 potilasvuotta kohti). Kyseisessä tutkimuksessa pioglitatsoniryhmän naisilla todettu murtumariskin suureneminen vastasi siis 0,5 murtumaa 100 potilasvuotta kohti. Miehillä, jotka saivat pioglitatsonia, ei havaittu murtumien lisääntymistä vertailuvalmisteeseen nähden (pioglitatsoni 1,7 % vs. vertailuvalmiste 2,1 %). Markkinoilletulon jälkeen luunmurtumia on ilmoitettu sekä miehillä että naisilla (ks. kohta 4.4).

⁷Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloiduissa tutkimuksissa metformiinilla ja pioglitatsonilla hoidetuista potilaista 6,3 %:lla ilmeni turvotusta, kun taas sulfonyyliurean lisääminen metformiiniin johti turvotukseen 2,2 %:lla potilaista. Turvotus oli yleensä lievää tai kohtalaista eikä tavallisesti vaatinut hoidon keskeyttämistä.

⁸Vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloiduissa tutkimuksissa pioglitatsonia monoterapiana saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 2-3 kg vuoden aikana. Yhdistelmähoitotutkimuksissa pioglitatsonihoidon lisääminen metformiinihoitoon aiheutti keskimäärin 1,5 kg:n painon nousun vuoden aikana.

⁹Pioglitatsonilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ALAT-arvon suurenemista yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden ilmaantui yhtä usein kuin lumelääkeryhmässä, mutta harvemmin kuin metformiinia tai sulfonyyliureaa saaneissa verrokkiryhmissä. Keskimääräinen maksaentsyymipitoisuus pieneni pioglitatsonihoidon yhteydessä.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sydämen vajaatoimintaa raportoitiin pioglitatsoniryhmässä saman verran kuin lume-, metformiini- ja sulfonyyliurearyhmissä, mutta sen esiintyvyys kasvoi pioglitatsoni-insuliiniyhdistelmässä. Päätetapahtumatutkimuksessa, jossa potilailla oli entuudestaan kliinisesti merkitsevä valtimonkoveutautauti, vakavan sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys oli 1,6 % suurempi pioglitatsonilla kuin lumelääkkeellä, kun pioglitatsoni lisättiin hoitoon, jossa insuliini oli mukana. Tämä ei kuitenkaan johtanut kuolleisuuden lisääntymiseen. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että sekä pioglitatsonia että insuliinia käyttävillä ≥ 65 -vuotiailla potilailla oli enemmän sydämen vajaatoimintaa kuin alle 65-vuotiailla potilailla (9,7 % vs. 4,0 %). Jos potilas käytti insuliinia mutta ei pioglitatsonia, sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus oli 8,2 % ≥ 65 -vuotiailla ja 4,0 % alle 65-vuotiailla. Sydämen vajaatoimintaa on raportoitu pioglitatsonin markkinoilletulon jälkeen, ja useammin silloin, kun pioglitatsonia käytettiin yhdistettynä insuliiniin tai potilaille, joilla oli esiintynyt sydämen vajaatoimintaa aikaisemmin (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilaat ovat ottaneet kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsonia yli suositellun 45 mg:n enimmäispäiväannoksen. Suurin tiedossa oleva annos, mihin ei liittynyt mitään oireita, on 120 mg/vrk neljän päivän ajan ja sen jälkeen 180 mg/vrk seitsemän päivän ajan.

Metformiinin runsas yliannos (tai muut olemassa olevat maitohappoasidoosin riskitekijät) voivat johtaa maitohappoasidoosiin, joka on lääketieteellinen hätätapaus ja vaatii sairaalahoitoa.

Tehokkain tapa poistaa elimistöstä laktaatti ja metformiini on hemodialyysi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: A10BD05.

Competactissa on yhdistetty kaksi antihyperglykeemistä vaikuttavaa ainetta, pioglitatsoni ja metformiinihydrokloridi, joiden vaikutusmekanismit vahvistavat toisiaan hoidettaessa tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien potilaiden sokeritasapainoa. Pioglitatsoni kuuluu tiatsolidiinidioneihin ja metformiinihydrokloridi kuuluu biguanideihin. Tiatsolidiinidionit vaikuttavat ensisijaisesti vähentämällä insuliiniresistenssiä ja biguanidit vähentävät pääasiassa endogeenistä sokerintuotantoa maksassa.

Pioglitatsonin ja metformiinin yhdistelmä

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa, joka tehtiin tyypin 2 diabeetikoille, joiden HbA_{1c}-arvo oli lähtötilanteessa keskimäärin 9,5 %, arvioitiin seuraavia valmisteita: pioglitatsonin ja metformiinin kiinteä 15 mg/850 mg yhdistelmätabletti kahdesti vuorokaudessa (n = 201), 15 mg pioglitatsonia kahdesti vuorokaudessa (n = 189) ja 850 mg metformiinia kahdesti vuorokaudessa (n = 210). Aiemmat diabeteslääkevalmisteet lopetettiin 12 viikkoa ennen lähtötasomittauksia. 24 hoitoviikon jälkeen ensisijainen päätetapahtuma, HbA_{1c}-arvon keskimuutos lähtötilanteeseen nähden, oli yhdistelmätablettiryhmässä -1,83 %, pioglitatsoniryhmässä -0,96 % (p < 0,0001) ja metformiini-ryhmässä -0,99 % (p < 0,0001).

Tutkimuksessa havaittu turvallisuusprofiili vastasi kunkin valmisteen tiedossa olevia haitta-vaikutuksia, eikä mitään uusiin turvallisuuskysymyksiin viittaavaa tullut esille.

Pioglitatsoni

Pioglitatsonin vaikutus näyttää perustuvan insuliiniresistenssin pienenemiseen. Ilmeisesti pioglitatsoni vaikuttaa aktivoimalla tiettyjä tumareseptoreita (peroksisomiproliferaattorin aktivoiva gammareseptori). Tumareseptorien aktivoituminen johtaa eläimissä maksan, rasvasolujen ja poikkujuovaisten lihassolujen lisääntyneeseen insuliiniherkkyyteen. Pioglitatsonihoidon on voitu osoittaa vähentävän maksan glukoosin tuottoa ja lisäävän glukoosin käyttöä insuliiniresistenssissä.

Tyypin 2 diabetesta sairastavien sekä paastonaikainen että myös aterianjälkeinen verensokeritasapaino paranee. Parantuneeseen verensokeritasapainoon on liittynyt alentunut paasto- ja aterian jälkeinen insuliinitaso. Kliinistä tutkimusta, jossa verrattiin pioglitatsonia ja gliklatsidia monoterapiana, jatkettiin kaksi vuotta, jotta voitiin arvioida aika hoidon tehon menetykseen (määriteltynä HbA_{1c} ≥ 8,0 % ensimmäisen kuuden kuukauden hoidon jälkeen). Kaplan-Meier analyysi osoitti, että gliklatsidihoidon teho heikkeni lyhyemmässä ajassa kuin pioglitatsonin. Kahden vuoden aikana pioglitatsonia saaneista 69 %:n verensokeritasapaino pysyi hallinnassa (määriteltynä HbA_{1c} < 8,0 %), kun gliklatsidia saaneiden vastaava luku oli 50 %. Kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa pioglitatsonia verrattiin gliklatsidiin metformiiniin liitettynä. Vuoden jälkeen sokeritasapaino oli samanlainen molemmissa hoitoryhmissä, kun mittana käytettiin HbA_{1c}:n keskimääräistä muutosta lähtöarvoon verrattuna. Toisen vuoden aikana HbA_{1c} -taso huononi vähemmän pioglitatsonilla kuin gliklatsidilla.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joiden diabetesta ei saatu tasapainoon huolimatta 3 kuukauden insuliinihoidon optimoinnista, satunnaistettiin joko pioglitatsonille tai lumelääkkeelle 12 kuukauden ajaksi. HbA_{1c} pieneni keskimäärin 0,45 %-yksikköä enemmän pioglitatsoniryhmän potilailla kuin niillä, jotka jatkoivat pelkällä insuliinihoidolla, huolimatta siitä että insuliiniannosta pienennettiin pioglitatsoniryhmässä.

HOMA-analyysi (Homeostasis Model Assessment) osoittaa, että pioglitatsoni parantaa sekä beetasolujen toimintaa että lisää insuliiniherkkyyttä. Kaksi vuotta kestäneet tutkimukset ovat osoittaneet tämän vaikutuksen pysyvyyden.

Vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa pioglitatsonilla saavutettiin johdonmukaisesti lähtöarvoon verrattuna tilastollisesti merkitsevä aleneminen albumiini/kreatiniini suhteessa.

Pioglitatsonin vaikutusta tutkittiin pienessä kahdeksantoista viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (pioglitatsonimonoterapia 45 mg vs. lume), joka tehtiin tyyppin 2 diabetespotilaille. Pioglitatsonihoitoon todettiin liittyvän merkitsevää painon nousua. Viskeraalinen rasva väheni huomattavasti, kun taas ekstra-abdominaalinen rasva lisääntyi. Samankaltaisten kehon rasvamuutosten myötä insuliiniherkkyyden on todettu parantuvan pioglitatsonihoidon aikana. Useimmissa kliinisissä tutkimuksissa plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen pitoisuudet laskivat ja HDL-kolesterolitaso nousi lumelääkkeeseen verrattuna. Tähän liittyi pieni, muttei kliinisesti merkitsevä LDL-kolesteroliton nousua. Plaseboon, metformiiniin ja gliklatsidiin verrattuna pioglitatsoni laski plasman triglyseridien ja vapaiden rasvahappojen kokonaispitoisuutta ja nosti HDL-kolesterolitasoa kaksi vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa. Plaseboon verrattuna pioglitatsoni ei tilastollisesti merkitsevästi nostanut LDL-kolesterolitasoa, kun taas metformiini ja gliklatsidi alensivat LDL-kolesterolitasoa. Kaksikymmentä viikkoa kestäneessä tutkimuksessa pioglitatsoni sekä vähensi paaston jälkeisiä triglyseridejä että alensi aterianjälkeistä hypertriglyseridemiaa vaikuttamalla sekä imeytyneisiin että maksassa syntetisoituihin triglyserideihin. Nämä vaikutukset olivat riippumattomia pioglitatsonin vaikutuksista sokeritasapainoon ja ne olivat tilastollisesti merkitsevästi erilaisia kuin glibenklamidilla.

PROactive-tutkimus, jonka päätetapahtumina olivat sydän- ja verisuonitautitapahtumat, tehtiin 5 238 tyyppin 2 diabetespotilaalle, joilla oli entuudestaan merkittävä valtimonkovetustauti. Potilaat saivat aiemman diabeteslääkityksen sekä sydän- ja verisuonitautilääkityksen lisäksi satunnaisarvonnalla mukaan joko pioglitatsonia tai lumelääkettä. Hoito kesti 3,5 vuoteen saakka. Tutkimushenkilöiden keski-ikä oli 62 vuotta ja diabeteksen keskimääräinen kesto oli 9,5 vuotta. Noin kolmannes potilaista sai insuliinia metformiinin ja/tai sulfonyyliurean kanssa. Tutkimuksen sisäänottoon vaadittiin, että potilaalla oli ollut yksi tai useampia seuraavista: sydäninfarkti, aivohalvaus, perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide tai sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, akuutti koronaarioireyhtymä, sepelvaltimotauti tai perifeerinen valtimoiden ahtauma. Melkein puolella potilaista oli ollut sydäninfarkti ja noin 20 %:lla oli ollut aivohalvaus. Noin puolella tutkimukseen osallistuneista oli ainakin kaksi sisäänottokriteereihin kuuluvista sydän- ja verisuonitautitapahtumista. Melkein kaikki (95 %) saivat sydän- ja verisuonitautien hoitoon käytettäviä lääkevalmisteita (beetasalpaajia, ACE:n estäjiä, angiotensiini II-reseptorin salpaajia, kalsiumkanavan salpaajia, nitraatteja, diureetteja, asetyylihalisylihappoa, statiineja, fibraatteja).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta siihen, kun potilaalle ilmaantui jokin seuraavista: kuolema (kaikki syyt), ei-kuolemaan-johtaneet sydäninfarktit, aivohalvaus, akuutti koronaarioireyhtymä, suuri alaraajan amputaatio, sepelvaltimotoimenpiteet ja alaraajan verisuonitoimenpiteet. Tutkimus ei kuitenkaan osoittanut merkitsevää vähenemistä ensisijaisessa päätetapahtumassa. Tulosten valossa pioglitatsonin käyttöön ei liity pitkällä aikavälillä sydän- ja verisuonitauteihin liittyviä huolia. Kuitenkin turvotuksen, painon nousun ja sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys suureni. Sydämen vajaatoiminnasta johtuva kuolleisuus ei lisääntynyt.

Metformiini

Metformiini on biguanidiryhmään kuuluva diabeteslääke, joka alentaa sekä perus- että aterian jälkeisiä sokeriarvoja plasmassa. Se ei stimuloi insuliinin eritystä, eikä siksi aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiini voi vaikuttaa kolmella eri tavalla:

- alentamalla maksan glukoosituotantoa estäen glukoneogeneesia ja glukogenolyysiä
- lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa ja parantamalla glukoosin solunottoa ja käyttöä
- hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistossa.

Metformiini kiihdyttää solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasiin. Metformiini lisää kaikenlaisien glukoosien solukalvojen läpi kuljettavien proteiinien (GLUT-1 ja GLUT-4) kapasiteettia.

Metformiinilla on edullinen vaikutus ihmisen rasva-aineenvaihduntaan sen glykemiavaikutuksesta riippumattomasti. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa lyhyt- tai pitkäkestoissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesterolia, LDLc-arvoja ja triglyseridien määrää seerumissa.

Satunnaistettu seurantatutkimus (UKPDS) on osoittanut pitkäaikaisen käytön hyödyn tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavien potilaiden intensiivisessä verensokerin säätelyssä. Tulokset osoittivat metformiinilla hoidetuilla ylipainoisilla potilailla (joilla pelkkä ruokavalihoito oli epäonnistunut):

- kaikkien diabetekseen liittyvien absoluuttisten riskien merkitsevää vähenemistä; metformiiniryhmässä (29,8 tapausta/1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapausta/1 000 potilasvuotta) $p = 0,0023$, yhdistettyyn sulfonyyliureaja insuliinimonoterapiaryhmiin verrattuna (40,1 tapausta/1 000 potilasvuotta) $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkitsevä väheneminen: metformiiniryhmä 7,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 12,7 tapausta/1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- yleisten kuolemantapausten absoluuttisen riskin merkitsevä väheneminen: metformiiniryhmä 13,5 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 20,6 tapausta/1 000 potilasvuotta, ($p = 0,011$), ja verrattuna yhdistettyyn sulfonyyliurea- ja insuliinimonoterapiaryhmiin 18,9 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p = 0,021$)
- sydäninfarktitaapausten absoluuttisen riskin merkitsevä väheneminen: metformiini 11 tapausta/1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalioryhmä 18 tapausta/1 000 potilasvuotta ($p = 0,01$)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Competact-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Competact

Terveille vapaaehtoisille tehty bioekvivalenssitutkimukset ovat osoittaneet Competactin olevan bioekvivalentti erillisinä tabletteina annetun pioglitasonin ja metformiinin kanssa.

Ruoalla ei ollut vaikutusta pioglitasonin AUC- tai $C_{\max}$ -arvoihin, kun Competactia annettiin terveille vapaaehtoisille. Kuitenkin metformiini keskimääräinen AUC ja $C_{\max}$ olivat pienemmät ruoan jälkeen-AUC oli (13 % ja $C_{\max}$ 28 %). Pioglitasonin $t_{\max}$ viivästyi ruoan jälkeen noin 1,9 h ja metformiinin 0,8 h.

Seuraavassa kuvataan Competactin aktiivisten aineosien farmakokineettiset ominaisuudet.

Pioglitatsoni

Imeytyminen

Nielty pioglitatsoni imeytyy nopeasti. Muuttumattoman pioglitatsonin huippupitoisuus veressä saavutetaan yleensä 2 tuntia lääkkeen oton jälkeen. Plasman lääkeainepitoisuudet suurenevät lineaarisesti annoksen suuruudesta riippuen välillä 2-60 mg. Tasapainotila saavutetaan 4-7 päivän kuluttua lääkityksen aloittamisesta. Säännöllinen lääkitys annostus ei johda yhdisteen tai metaboliittien kertymiseen. Ruuan nauttiminen ei vaikuta imeytymiseen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on yli 80 %.

Jakautuminen

Arvioitu jakautumistilavuus on ihmisen elimistössä 0,25 l/kg.

Pioglitatsoni ja sen kaikki aktiiviset aineenvaihduntatuotteet sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %).

Biotransformaatio

Pioglitatsoni metaboloituu suuressa määrin maksassa alifaattisten metyleeniryhmien hydroksylaation kautta. Tämä tapahtuu pääasiassa CYP2C8-välitteisesti, joskin myös muut isoformit saattavat osallistua vähäisemmässä määrin metaboliaan. Kolme kuudesta tunnetusta metaboliitista on aktiivisia (M-II, M-III ja M-IV). Kun aktiivisuus, pitoisuudet ja sitoutuminen proteiineihin otetaan huomioon, pioglitatsoni ja sen metaboliitti M-III vaikuttavat yhtä paljon valmisteeseen tehoon. Tällä perusteella M-IV:n vaikutus tehoon on noin kolminkertainen pioglitatsonin vaikutukseen nähden, kun taas M-II:n suhteellinen teho on hyvin vähäinen.

In vitro tutkimukset eivät ole osoittaneet pioglitatsonin estävän minkään sytokromi P450-isoentsyymin toimintaa. Aine ei indusoi CYP1A:n, CYP2C8/9:n eikä CYP3A4:n toimintaa ihmisessä.

Yhteisvaikutustutkimukset ovat osoittaneet, että pioglitatsonilla ei ole merkittävää vaikutusta digoksiinin, varfariinin, fenprokumonin eikä metformiinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan. Ilmoitusten mukaan pioglitatsonin pitoisuus plasmassa suurenee, kun sitä käytetään yhdessä gemfibrosiilin kanssa (CYP2C8:n estäjä), ja pienenee, kun sitä käytetään yhdessä rifampisiinin kanssa (CYP2C8:n induktori) (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Kun radioaktiivisesti merkittyä pioglitatsonia annettiin suun kautta koehenkilöille, yli puolet merkkiaineesta todettiin ulosteessa (55 %) ja pienempi osa virtsassa (45 %). Eläinten virtsassa tai ulosteessa voidaan havaita vain pieniä määriä muuttumatonta pioglitatsonia. Pioglitatsonin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 5-6 tuntia. Aktiivien aineenvaihduntatuotteiden puoliintumisaika on 16-23 tuntia.

Vanhuks

Tasapainotilan farmakokinetiikka on samanlainen nuorten ja 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien elimistössä.

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Potilaissa, joilla on munuaisten vajaatoimintaa pioglitatsonin ja sen aineenvaihduntatuotteiden pitoisuus plasmassa on pienempi kuin potilaissa, joilla on normaali munuaistoiminta, mutta puhdistuma on samanlainen kummassakin potilasryhmässä. Siksi vapaan (sitoutumattoman) pioglitatsonin pitoisuus pysyy ennallaan.

Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Pioglitatsonin kokonaispitoisuus plasmassa pysyy muuttumattomana, mutta jakautumistilavuus kasvaa. Tästä syystä puhdistuma pienenee ja suurempi osuus pioglitatsonista on vapaana.

Metformiini

Imeytyminen

T_{max} saavutetaan 2,5 tunnissa oraalisen metformiiniannoksen otosta. Absoluuttinen hyötyosuus 500 mg metformiinitabletista on terveissä henkilöissä noin 50-60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen imeytymätön osa oli noin 20-30 % (ulosteissa).

Metformiinin imeytyminen suun kautta nautittuna on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen arvellaan olevan epälineaarista. Tavallisilla metformiiniannoksilla ja antoajoilla saavutetaan seerumin vakaan tilan pitoisuus 1-2 vuorokaudessa ja pitoisuudet ovat yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa korkein metformiinipitoisuus seerumissa (C_{max}) ei ylittänyt edes maksimiannoksilla tasoa 4 mikrog/ml.

Ravinto vähentää ja hidastaa hieman metformiinin imeytymistä. 850 mg annoksen nauttimisen jälkeen havaittiin 40 % matalampi huippupitoisuus seerumissa, 25 % lasku kokonaispitoisuudessa ja 35 min hitaampi aika seerumin huippupitoisuuden saavuttamisessa. Näiden arvojen alenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jakautuminen

Seerumin proteiiniin sitoutuminen on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Veren huippuarvo on matalampi kuin seerumin ja ilmenee jokseenkin samaan aikaan. Punaiset verisolut edustavat todennäköisimmin jakautuman toista osaa. Keskimääräinen jakautumistilavuus asettuu välille 63-276 l.

Biotransformaatio

Metformiini erittyy muuttumattomana virtsaan. Ihmisessä ei ole havaittu metaboliitteja.

Eliminaatio

Metformiinin puhdistuma munuaisten kautta on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiini eliminoituu munuaisherästen suodatuksen ja tiehyterityksen kautta. Suun kautta nautitun lääkkeen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 6,5 h. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, puhdistuma vähenee suhteessa kreatiniinin puhdistumaan ja siten eliminaation puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa seerumin kohonneeseen metformiinitasoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Competactilla ei ole suoritettu tutkimuksia eläimillä. Seuraavat tiedot perustuvat pioglitatsonilla ja metformiinilla saatuihin tuloksiin yksin annettuina.

Pioglitatsoni

Kun toksisuuskokeissa hiirille, rotille, koirille ja apinoille annettiin valmistetta toistuvasti, niillä voitiin todeta johdonmukaisesti plasmatilavuuden kasvua, joka johti hemodiluutioon, anemiaan ja ohimenevään, epäkeskiseen sydämen hypertrofiaan. Lisäksi havaittiin lisääntyneitä rasvan kertymistä ja infiltraatiota, joita havaittiin kaikilla eläinlajeilla, kun plasman lääkeainepitoisuudet olivat ≤ 4 kliniseen altistukseen verrattuna. Eläinkokeissa näkyi sikiön kehityksen hidastumista pioglitatsonihoidon aikana. Tämän voitiin todeta johtuvan siitä, että pioglitatsoni vähentää äidin hyperinsulinemiaa sekä raskauden aikana yleensä lisääntyvää insuliiniresistenssiä, vähentäen näin sikiön kasvuun tarvittavan ravinnon saatavuutta.

Pioglitatsonin ei havaittu olevan genotoksinen kattavassa *in vivo*-ja *in vitro*-koesarjassa. Yli 2 vuoden ajan pioglitatsonilla hoidetuilla rotilla todettiin lisääntyneen virtsarakon epiteelin hyperplasia (koirailla ja naarailla) ja kasvainten lisääntymistä (koirailla).

Virtsatiekiviä ja niiden muodostumista sekä niistä johtuvaa ärsytystä ja hyperplasiaa pidettiin urosrotista havaitun tuumorigeenisen vasteen mekanistisena selityksenä. 24 kuukautta kestäneessä mekanistisessa tutkimuksessa urosrotilla todettiin, että pioglitatsoni suurensi virtsarakon

hyperplastisten muutosten ilmaantuvuutta. Ruokavalion happamoittaminen vähensi merkitsevästi kasvainten ilmaantuvuutta, mutta ei poistanut sitä kokonaan. Mikrokitien esiintyminen pahensi hyperplastista vastetta, mutta sen ei katsottu olevan hyperplastisten muutosten pääasiallinen aiheuttaja. Näiden urosroilla todettujen tuumorigeenien löydösten merkitystä ihmiselle ei voida sulkea pois.

Hiirissä sukupuolesta riippumatta ei havaittu tuumorigeenistä vaikutusta. Virtsarakon hyperplasiaa ei todettu enintään 12 kuukautta pioglitatsonilla hoidetuissa koirissa tai apinoissa.

Familiaalisen adenomatoottisen polypoosin (FAP) eläinmallissa kahden muun tiatsolidiinidionin anto lisäsi paksusuolen tuumorien kirjoa. Tämän löydöksen merkitystä ei tiedetä.

Metformiini

Perinteisten toksikologisten tutkimusten, toistuvan annoksen toksisuuskokeiden, perinnöllisyystoksisuuskokeiden, karsinogeenisuuskokeiden ja lisääntymistoksisuuskokeiden tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ajatellen käyttöä ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa|
Povidoni (K30)
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 8000
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset.
56, 112 tabletin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28/07/2006
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 25/04/2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlanti

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä.
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
YKSIKKÖPAKKAUKSEN KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Competact 15 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
pioglitatsoni/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteiset tabletti
56 tablettia
112 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Competact 15 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Competact 15 mg/850 mg tabletit

pioglitatsoni/metformiinihydrokloridi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

KALENTERIPAKKAUKSET:

7 tabletin läpipainopakkaus

14 tabletin läpipainopakkaus

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Ma 1
Ti 1
Ke 1
To 1
Pe 1
La 1
Su 1

Ma 2
Ti 2
Ke 2
To 2
Pe 2
La 2
Su 2

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Competact 15 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit pioglitatsoni/metformiinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. Kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Competact on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Competact-valmistetta
3. Miten Competact-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Competact-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Competact on ja mihin sitä käytetään

Competact sisältää pioglitatsonia ja metformiinia. Sitä käytetään aikuisille tyypin 2 diabeteksen hoitoon (insuliinista riippumaton diabetes), kun metformiinihoito yksinään ei ole riittävä. Tyypin 2 diabetes puhkeaa yleensä aikuisiässä, etenkin ylipainoisille henkilöille, ja kun elimistö ei tuota riittävästi insuliinia (verensokeripitoisuutta säätelevää hormonia) tai ei kykene käyttämään tehokkaasti tuottamaansa insuliinia. Lääkäri tarkistaa 3-6 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, tehoaako Competact.

Competact auttaa veresi glukoositason säätelyssä, kun sinulla on tyypin 2 diabetes. Competact auttaa elimistöäsi käyttämään paremmin tuottamaansa insuliinia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Competact-valmistetta

Älä ota Competact-valmistetta

- jos olet allerginen pioglitatsonille, metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta tai sinulla on aiemmin ollut sydämen vajaatoimintaa.
- jos sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus tai jos sinulla on vakavia verenkiertohäiriöitä, mukaan lukien sokki tai hengitysvaikeuksia.
- jos sinulla on maksasairaus.
- jos käytät liikaa alkoholia (joko päivittäin tai vain ajoittain).
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. kohta ”Maitohappoasidoosin riski”) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on tai on ollut virtsarakon syöpä.
- jos sinulla esiintyy verivirtsaisuutta, jonka syytä lääkäri ei ole tutkinut.
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on voimakas infektio tai dehydraatiota (elimistön kuivuminen).

- jos sinusta otetaan tietyn tyyppinen röntgenkuva, jota ennen saat varjoainetta injektiona, keskustele asiasta lääkärin kanssa. Competact-valmisteen käyttö täytyy näet lopettaa joksikin aikaa ennen tutkimusta ja joksikin aikaa sen jälkeen.
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Competact-valmistetta (ks. myös kohta 4)

- jos sinulla on sydänsairaus. Joillekin pioglitatsoni- ja insuliiniyhdistelmähoitoa saaneille pitkään tyypin 2 diabetesta sairastaneille ja sydänsairautta tai aivohalvauksen äskettäin sairastaneille potilaille kehittyi sydämen vajaatoiminta. Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos sinulle ilmaantuu sydämen vajaatoimintaan viittaavia oireita, kuten epätavallista hengästyneisyyttä tai nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta.
- jos sinulla on nesteen kertymistä elimistöön tai sydämen vajaatoimintaa, etenkin jos olet yli 75-vuotias. Kerro myös lääkärillesi, jos käytät tulehduskipulääkkeitä, jotka voivat myös aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön ja turvotusta.
- jos sinulla on erityinen diabeettinen silmänsairaus, nimeltä makulaedeema (turvotus silmän takaosassa), keskustele lääkärin kanssa, mikäli huomaat näössi tapahtuneen muutoksia.
- jos sinulla on munasarjakysta (munasarjojen monirakkulatauti). Raskauden mahdollisuus saattaa olla suurentunut, koska sinulla saattaa esiintyä jälleen ovulaatio Competact-hoidon aikana. Jos tämä koskee sinua, käytä asianmukaista ehkäisyä suunnittelemattoman raskauden mahdollisuuden estämiseksi.
- jos sinulla on maksaongelmia. Sinulta on otettava verikoe ennen Competact-hoidon aloittamista maksasi toiminnan tarkistamiseksi. Maksan toiminta saatetaan tarkistaa uudelleen säännöllisin väliajoin. Kerro lääkärillesi mahdollisimman pian, jos sinulle kehittyy maksan toimintahäiriöihin viittaavia oireita (kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta ja/tai tummaa virtsaa) koska maksan toiminta on tällöin tutkittava.

Sinulla saattaa esiintyä myös verenkuvan muutoksia (anemiaa).

Maitohappoasidoosin riski

Competact voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla. Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Pyydä lääkäriltäsi viipymättä lisäohjeita, jos:

- Sinulla tiedetään olevan mitokondrioihin (solun osa, joka tuottaa energiaa) vaikuttava perinnöllinen sairaus, kuten MELAS-oireyhtymä (lyhenne sanoista Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) tai MIDD-diabetes (lyhenne sanoista Maternal Inherited Diabetes and Deafness).
- Sinulla ilmenee metformiinia sisältävän hoidon aloituksen jälkeen jokin seuraavista oireista: kouristuskohaus, kognitiivisten kykyjen heikentyminen, liikkumisen vaikeus, hermovaurioon viittaava oire (esim. kipu tai tunnottomuus), migreeni ja kuurous.

Competact-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

Lopeta Competact-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairaudentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Competact-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Competact-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Competact-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Hypoglykemia

Jos käytät Competact-valmistetta muiden diabeteslääkkeiden kanssa, on todennäköisempää, että verensokeripitoisuutesi laskee alle normaalin pitoisuuden (hypoglykemia). Jos sinulla on verensokerin laskun oireita kuten heikotusta, huimausta, lisääntyntä hikoilua, sydämen sykkeen nopeutumista, näköhäiriöitä tai keskittymisvaikeuksia, nauti sokeria, jotta verensokeri nousee. Pyydä lääkäriltä tai apteekista lisätietoa, jos et ole varma, tunnistatko nämä oireet. On suositeltavaa pitää mukana sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeria sisältävää hedelmämehua.

Luunmurtumat

Potilailla, erityisesti naisilla, on havaittu enemmän luunmurtumia pioglitatsonihoidon yhteydessä. Lääkäri ottaa tämän huomioon diabeteksesi hoidossa.

Lapset ja nuoret

Käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Competact

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Competact-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Competact-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Competact-valmisteen annosta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- gemfibrotsiili (käytetään veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseen)
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja muiden infektioiden hoitoon)
- simetidiini (käytetään mahan happoisuuden vähentämiseen)
- glukokortikoidit (käytetään tulehdusten hoitoon)
- beeta-2-agonistit (käytetään astman hoitoon)
- virtsaneritystä lisäävät nesteenoistolääkkeet
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät ja angiotensiini II reseptorin salpaajat)

Competact alkoholin kanssa

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Competact-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä (ks. kohta ”Maitohappoasidoosin riski”).

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Competact-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella. Jos haluat tulla raskaaksi, lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön.
- Älä käytä Competact-valmistetta, jos imetät tai suunnittelet lapsesi imettämistä (ks. kohta ”Älä ota Competact-valmistetta”).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke ei vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita, mutta ole varovainen, jos sinulla on näköhäiriöitä.

Competact sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Competact-valmistetta otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi tabletti kahdesti päivässä. Tarvittaessa lääkärisi saattaa määrätä sinulle erilaisen annostuksen. Niele tabletti vesilasillisen kanssa. Jos munuaistoimintasi on heikentynyt, lääkäri saattaa määrätä pienemmän annoksen, joka tulee ehkä ottaa erillisinä pioglitatsoni- ja metformiinitabletteina.

Voit ottaa tabletit ruokailun yhteydessä tai heti ruokailun jälkeen, jotta mahavaivojen todennäköisyys pienenee.

Mikäli noudatat erityistä diabetesruokavaliota, jatka sitä normaaliin tapaan Competact-hoidon aikana.

Painosi tulee tarkistaa säännöllisin väliajoin. Mikäli painosi nousee, keskustele asiasta lääkärisi kanssa.

Kun käytät Competact-valmistetta, sinun pitää lääkärisi lähettämänä käydä verikokeessa aika ajoin. Näin varmistetaan, että maksasi toiminta on normaalia. Ainakin kerran vuodessa (tai useammin, jos olet iäkäs tai sinulla on munuaisongelmia) lääkärisi tarkistaa, että munuaisesi toimivat normaalisti.

Jos otat enemmän Competact-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta tablettia tai jos joku muu tai lapsi ottaa lääkettäsi, kerro asiasta välittömästi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Verensokeripitoisuutesi saattaa pienentyä alle normaalipitoisuuden ja sitä voidaan suurentaa nauttimalla sokeria. Sinun on suositeltavaa pitää mukana sokeripaloja, makeisia, keksejä tai sokeripitoista mehua.

Jos otat enemmän Competact-valmistetta kuin sinun pitäisi, sinulle voi kehittyä maitohappoasidoosi (ks. kohta ”Maitohappoasidoosin riski”).

Jos unohtat ottaa Competact-valmistetta

Ota Competact-valmistetta päivittäin saamiesi ohjeiden mukaisesti. Jos kuitenkin yksi annos jää väliin, jätä kyseinen annos ottamatta ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Competact-valmisteen oton

Competact-valmistetta on otettava joka päivä, jotta se vaikuttaa asianmukaisella tavalla. Jos lopetat Competact-valmisteen ottamisen, verensokeripitoisuus saattaa suurentua. Keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen käytön lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Competact voi aiheuttaa hyvin harvinaisen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvän) mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Maitohappoasidoosin riski”). Jos sinulle käy näin, **lopetta Competact-valmisteenkäyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Virtsarakon syöpää on havaittu melko harvinaisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta) potilailla, jotka käyttävät Competact-valmistetta. Sen oireita ja merkkejä ovat verivirtsaisuus, kipu virtsatessa tai äkillinen virtsaamistarve. Jos sinulla esiintyy jotakin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Luunmurtumia on havaittu yleisesti (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä) naispotilailla, jotka käyttävät Competact-valmistetta, ja niitä on ilmoitettu myös Competact-valmistetta käyttävillä miespotilailla (yleisyys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jos huomaat tällaisen haittavaikutuksen, kerro siitä lääkärillesi mahdollisimman pian.

Näön sumentumista, joka johtuu turvotuksesta (tai nesteestä) silmän takaosassa (makulaturvotus), on ilmoitettu (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jos sinulla esiintyy tällaisia oireita ensimmäistä kertaa, kerro siitä lääkärille mahdollisimman pian. Jos näkösi on jo sumentunut ja oireet pahenevat, kerro siitä lääkärille mahdollisimman pian.

Competact-valmistetta käyttävillä potilailla on havaittu allergisia reaktioita joiden esiintymistiheys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, johon liittyy nokkosihottumaa ja mahdollisesti hengitys- tai nielemisvaikeuksia aiheuttavaa kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, lopeta lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin.

Osalla Competact-valmistetta käyttäneistä potilaista on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- vatsakipu
- pahoinvointi
- oksentelu
- ripuli
- ruokahaluttomuus

Yleiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä)

- paikallinen turvotus (edeema)
- painon nousu
- päänsärky
- hengitystieinfektio
- näköhäiriöt
- nivelkipu
- impotenssi
- verta virtsassa
- verisolumäärän väheneminen (anemia)
- kosketustunnon puuttuminen
- makuaistin häiriöt

Melko harvinaiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta)

- sivuontelotulehdus (sinuiitti)
- ilmavaivat
- univaikkeudet (unettomuus)

Hyvin harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvän)

- B12-vitamiinimäärän väheneminen veressä
- ihon punoitus
- ihon kutina
- koholla oleva tai kutiseva ihottuma (nokkosihottuma)

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- maksatulehdus (hepatiitti)
- maksan toimintahäiriö (maksaentsyymien muutokset)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Competact-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Competact sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat pioglitatsoni ja metformiinihydrokloridi. Yksi tabletti sisältää 15 mg pioglitatsonia (hydrokloridina) ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K 30), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli 8000, talkki ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia tai melkein valkoisia, pitkulaisia, kuperia tabletteja, joissa toisella puolella on merkintä '15 / 850' ja toisella puolella '4833M'.

Ne on pakattu alumiini/alumiini-läpipainopakkausissa 56 ja 112 tabletin pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Saksa

Valmistaja

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.