VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Competact 15 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 15 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð) og 850 mg metformín hýdróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Töflurnar eru hvítar til beinhvítar, ílangar, filmuhúðaðar, með upphleyptri áletrun ’15 / 850’ á annarri hliðinni og ‘4833M’ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Competact er ætlað sem annar valkostur við meðferð fyrir fullorðna sjúklinga með sykursýki af tegund 2, sérstaklega of þunga sjúklinga sem ekki ná nægilegri stjórn á blóðsykri eingöngu með hæsta þolanlega skammti af metformíni til inntöku um munn.

Skoða á sjúklinga 3 til 6 mánuðum eftir að meðferð með pioglítazón er hafin, til að tryggja að svörun við meðferðinni sé viðunandi (t.d. lækkun á HbA_{1c}-gildum). Hætta skal meðferð með pioglítazóni hjá sjúklingum sem ekki sýna viðunandi svörun. Í ljósi hugsanlegrar áhættu við langtímameðferð ættu þeir sem ávísa lyfinu að staðfesta við síðari reglubundnar skoðanir að um viðvarandi ávinning af pioglítazóni sé að ræða (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði ≥ 90 ml/mín.)
Ráðlagður skammtur af Competact er 30 mg/dag af pioglitazóni plús 1.700 mg/dag af metformín hýdróklóríði (þessi skammtur næst með einni töflu af Competact 15 mg/850 mg tvisvar á dag).

Hæfilega skömmtun pioglitazóns (bætt við heppilegasta skammt af metformíni) ætti að íhuga áður en sjúklingur skiptir yfir í meðferð með Competact.

Íhuga má að skipta frá einlyfjameðferð með metformíni yfir í Competact ef við á.

Sérstakir sjúklingahópar
Aldraðir
Þar sem metformín skilst út um nýru og þar sem yfirleitt dregur úr nýrnastarfsemi hjá öldruðum, ættu aldraðir sjúklingar sem taka Competact að fara í reglulegt eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Læknar skulu hefja meðferð með lægsta fáanlega skammti og auka skammtinn smám saman, einkum þegar pioglitazón er notað ásamt insúlíni (sjá kafla 4.4 Vökvasöfnun og hjartabilun).

Skert nýrnastarfsemi
Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftar, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Æskilegt er að skipta daglega hámarksskammtinum af metformíni í 2-3 skammta á dag. Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformíni hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín.
Ef enginn hentugur styrkleiki Competact er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformín	Pioglitazón
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3.000 mg Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Engin skammtaaðlögun. Hámarksskammtur á dag er 45 mg
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2.000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1.000 mg Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	
< 30	Ekki má nota metformín	

Skert lifrarstarfsemi
Competact skal ekki gefið sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Competact hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Töflurnar skal gleypa með glasi af vatni.Taka Competact með eða stuttu eftir inntöku fæðu getur dregið úr einkennum frá meltingarfærum sem fylgja metformíni.

4.3 Frábendingar

Competact má ekki nota hjá sjúklingum með:
- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Hjartabilun eða sögu um hjartabilun (NYHA stig I-IV)
- Krabbamein í þvagblöðru eða sögu um krabbamein í þvagblöðru
- Sýnilegt blóð í þvagi sem ekki hefur verið rannsakað
- Bráðan eða langvinnan sjúkdóm sem getur valdið súrefnisþurrð í vefjum svo sem hjarta-eða öndunarbilun, nýlega kransæðastíflu, lost
- Skerta lifrarstarfsemi
- Bráða áfengiseitrun, áfengissýki
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- Sykursýkisfordá
- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.)
- Bráðaástand sem getur haft áhrif á nýrnastarfsemi, svo sem:
    - Ofþornun
    - Alvarleg sýking

- Lost
- Lyfjagjöf í æð með joðuðum skuggaefnum (sjá kafla 4.4)
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Engin klínísk reynsla er af pioglitazóni í þriggja lyfja meðferð með öðrum sykursýkilyfjum til inntöku.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með Competact og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf (NSAID)). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskorti í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka Competact og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs (< 7,35), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma (> 5 mmól/l) og aukið hlutfall anjóna-bils og laktats/pýruvats.

Sjúklingar með þekkta eða grunaða hvatberasjúkdóma:

Hjá sjúklingum með þekkta hvatberasjúkdóma eins og MELAS (hvatberaheilakvilla ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) heilkenni og MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður) er notkun metformíns ekki ráðlögð vegna hættu á versnun mjólkursýrublóðsýringar og fylgikvillum frá taugakerfi sem geta leitt til versnunar sjúkdómsins.

Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til MELAS heilkennis eða MIDD eftir inntöku metformíns skal tafarlaust hætta meðferð með metformíni og framkvæma greiningarmat.

Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það, sjá kafla 4.2. Metformín er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 30 ml/mín. og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi, sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum er algeng og einkennalaus. Sérstaka aðgát skal hafa á við aðstæður þar sem nýrnastarfsemi getur raskast, til dæmis við upphaf háþrýstingsmeðferðar eða þvagræsimeðferðar og þegar hafin er meðferð með NSAID-lyfjum.

Vökvasöfnun og hjartabilun

Pioglitazón getur valdið vökvasöfnun, sem getur aukið eða framkallað hjartabilun. Þegar verið er að meðhöndla sjúklinga sem hafa að minnsta kosti einn áhættuþátt hjartabilunar (hafa t.d. fengið hjartadrep eða kransæðasjúkdóm með einkennum eða eru aldraðir), skulu læknar byrja á lægsta mögulega skammti og auka svo skammtinn smám saman. Fylgjast skal með hvort sjúklingar fái

einkenni hjartabilunar, þyngdaraukningu eða bjúg, sérstaklega þeir sem hafa skerta hjartastarfsemi. Hjartabilun hefur verið lýst eftir að lyfið kom á markað, þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun. Þar sem bæði insúlín og pioglitazón hafa verið tengd við vökvasöfnun, gæti samhliða gjöf þeirra aukið hættu á bjúg. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá tilvikum um bjúg í útlimum og hjartabilun hjá sjúklingum sem notað hafa pioglitazón samhliða bólgueyðandi verkjalyfjum, þar með talið sértækum COX-2 hemlum. Meðferð með Competact skal hætt ef vart verður hrakandi hjartastarfsemi.

Framkvæmd var langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi sem tók til sjúklinga yngri en 75 ára með sykursýki af tegund 2 sem höfðu alvarlega æðasjúkdóma fyrir. Pioglitazóni eða lyfleysu var bætt við meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum í allt að 3,5 ár. Rannsóknin sýndi fram á fjölgun tilfella um hjartabilun, hins vegar leiddi þetta ekki til fjölgunar dauðsfalla í rannsókninni.

Aldraðir

Gæta skal varúðar þegar íhuguð er notkun samhliða insúlíni hjá öldruðum vegna aukinnar hættu á alvarlegri hjartabilun.

Í ljósi aldurstengdrar áhættu (einkum krabbamein í þvagblöðru, beinbrot og hjartabilun), skal íhuga hlutfall ávinnings og áhættu vandlega hjá öldruðum, fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Krabbamein í þvagblöðru

Í safngreiningu á klínískum samanburðarrannsóknum kom fram að oftar var tilkynnt um krabbamein í þvagblöðru hjá sjúklingum sem fengu pioglítazón (19 tilvik meðal 12.506 sjúklinga; 0,15 %) en í samanburðarhópum (7 tilvik meðal 10.212 sjúklinga; 0,07 %), áhættuhlutfall = 2,64 (95 % öryggismörk 1,11-6,31, p = 0,029). Þegar búið var að útiloka sjúklinga sem höfðu fengið rannsóknarlyf skemur en eitt ár þegar krabbamein í þvagblöðru greindist stóðu eftir 7 tilvik (0,06 %) í hópnum sem fékk pioglítazón og 2 tilvik (0,02 %) í samanburðarhópum. Faraldsfræðilegar rannsóknir hafa einnig bent til lítils háttar aukinnar áhættu á krabbameini í þvagblöðru hjá sykursýkisjúklingum sem fengu pioglítazón, þó svo að tölfræðilega marktæk aukin áhætta hafi ekki verið staðfest í öllum rannsóknunum.

Meta skal áhættuþætti krabbameins í þvagblöðru áður en meðferð með pioglitazóni er hafin (áhættuþættir eru m.a. aldur, reykingasaga, útsetning fyrir ákveðnum efnum í starfi eða krabbameinslyfjum t.d. cýklófosfamíði eða fyrri geislameðferð á mjaðmasvæði). Rannsaka skal sýnilegt blóð í þvagi áður en meðferð með pioglitazóni er hafin.

Ráðleggja skal sjúklingum að leita tafarlaust til læknis ef blóð í þvagi eða önnur einkenni, svo sem sársauki við þvaglát eða bráð þvaglátaþörf, kemur fram meðan á meðferð stendur.

Vöktun á lifrarstarfsemi

Lýst hefur verið mjög sjaldgæfri hækkun á lifrarensímum og mjög sjaldgæfum truflunum á lifrarstarfsemi með pioglitazóni eftir að það kom á markað (sjá kafla 4.8). Enda þótt einstaka dæmi séu um að slíkir sjúklingar hafi látist, hefur ekki verið sýnt fram á orsakatengsl þar á milli.
Því er mælt með að fylgst sé reglulega með lifrarensímum sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með Competact. Lifrarensím skulu mæld hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin með Competact og skal ekki hefja meðferð hjá sjúklingum með hækkuð lifrarensím (ALT > 2,5 x efri viðmiðunarmörk) eða ef önnur einkenni um lifrarsjúkdóm finnast.

Eftir að meðferð með Competact er hafin, er mælt með að lifrarensím séu mæld reglulega samkvæmt klínísku mati. Ef ALT gildið er hækkað í 3 x efri viðmiðunarmörk á meðferðartíma með Competact skal mælingin endurtekin eins fljótt og unnt er. Ef ALT gildið er ennþá > 3 x efri viðmiðunarmörk, skal meðferð hætt. Ef sjúklingur fær einkenni sem benda til truflana á lifrarstarfsemi, þar með talin ógleði af óþekktum orsökum, uppköst, kviðverkir, þreyta, lystarleysi og/eða dökkt þvag, skulu

lifrarensím mæld. Ákvörðun um hvort Competact meðferð skuli haldið áfram skal tekin með hliðsjón af klínísku mati meðan beðið er eftir niðurstöðum á mælingum lifrarensíma. Ef sjúklingur fær gulu, skal notkun lyfsins hætt.

Þyngdaraukning

Dæmi eru um skammtaháða þyngdaraukningu í klínískum rannsóknum með pioglitazóni, sem gæti stafað af fitusöfnun og í sumum tilvikum tengst vökvasöfnun. Í sumum tilvikum getur þyngdaraukning verið einkenni um hjartabilun, því skal fylgst náið með þyngd.

Blóðsjúkdómafræði

Dæmi eru um væga lækkun hemóglóbíns (4 % hlutfallsleg lækkun) og blóðskila (4,1 % hlutfallsleg lækkun) á meðferðartíma með pioglitazóni, sem er í samræmi við blóðvökvaaukningu. Svipaðar breytingar hafa sést hjá sjúklingum sem fengu metformín (hemóglóbín 3 - 4 % og blóðskil 3,6 - 4,1 % hlutfallsleg lækkun) í samanburðarrannsóknum við pioglitazón.

Blóðsykurslækkun

Sjúklingar sem fá pioglitazón í tveggja lyfja meðferð með súlfónýlúrealyfi, geta verið í aukinni hættu á skammtaháðri blóðsykurslækkun og nauðsynlegt getur verið að lækka skammt súlfónýlúrealyfsins.

Augnsjúkdómar

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um nýtilkominn eða versnandi blettabjúg vegna sykursýki og minnkandi sjónskerpu í tengslum við thiazolidinedione-lyf, þar með talið pioglitazón. Margir þessara sjúklinga kvörtuðu um bjúg á útlimum. Ekki er víst hvort beint samband er á milli pioglitazóns og blettabjúgs, en læknar sem ávísa lyfinu ættu að vera vakandi fyrir hugsanlegum blettabjúg ef sjúklingar kvarta um truflanir á sjónskerpu og íhuga ætti að senda sjúkling til augnlæknis ef við á.

Skurðaðgerð

Þar sem Glubrava inniheldur metformínhýdróklóríð við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á metformínmeðferð. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Lyfjagjöf joðaðra skuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Competact og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.5.

Fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum

Egglos geta hafist á ný sem afleiðing af aukinni virkni insúlíns hjá sjúklingum með fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, sem fá pioglitazón meðferð. Hugsanlegt er að þessir sjúklingar geti orðið þungaðir. Sjúklingar skulu aðvaraðir um mögulega þungun og ef sjúklingur óskar eftir að verða þungaður eða ef þungun á sér stað, skal meðferð stöðvuð (sjá kafla 4.6).

Annað

Heildargreining á tilkynningum um beinbrot sem aukaverkun hjá konum úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum (sjá kafla 4.8).

Reiknuð beinbrotatíðni var 1,9 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni og 1,1 brot á hver 100 sjúklingaár hjá konum sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Umframáhætta á brotum sem sást hjá konum í þessu gagnasafni pioglitazóns er þar af leiðandi 0,8 brot á hver 100 sjúklingaár af notkun lyfsins.

Sumar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa bent til álíka aukinnar hættu á broti hjá bæði karlmönnum og konum. Íhuga skal hættu á brotum við langtíma meðhöndlun sjúklinga með pioglitazóni (sjá kafla 4.8).

Nota skal pioglitazón með varúð við samhliða gjöf cýtókróm P450 2C8 hemla (s.s. gemfibrozil) eða örva (s.s. rifampicin). Fylgjast skal náið með blóðsykursstjórnun. Íhuga skal skammtaaðlögun fyrir pioglitazón innan ramma ráðlagðra skammta eða gera breytingar á sykursýkismeðferð (sjá kafla 4.5).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum við Competact. Eftirfarandi staðhæfingar lýsa þeim upplýsingum sem fyrir hendi eru um virku efnin (pioglitazón og metformín).

Metformín

Ekki er mælt með samhliða notkun
Áfengi
Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

Joðskuggaefni
Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun Competact og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.4.

Samsetningar sem krefjast varúðar við notkun
Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, angíótensín-breytiensím (ACE) hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða Competact er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

Katjónlyf sem eru útskilin með nýrnapíplu seytingu (t.d. cimetídín) geta haft víxlverkanir við metformín með að keppa um nýrnapíplu flutningskerfi. Rannsókn sem var gerð á sjö heilbrigðum sjálfboðaliðum með cimetídini 400 mg tvisvar á dag, jók markvisst metformín útsetningu (AUC) um 50 % og hámarksblóðþéttni (C_{max}) um 81 %. Þar af leiðandi er nákvæmt eftirlit meðblóðsykursstjórnun og skömmtun aðlöguð innan ráðlagðra skammtabila á sykursýkilyfjum þegar katjónlyf, sem eru útskilin með nýrnapíplu seytingu, eru gefin saman.

Pioglitazón

Greint hefur verið frá þrefaldri aukningu á flatarmáli undir (blóðþéttni)ferli (AUC) fyrir pioglitazón við samtímis gjöf pioglitazóns og gemfibrozils (sem er cýtókróm P450 2C8 hemill). Hugsanlega þarf því að lækka skammta pioglitazóns þegar það er gefið með gemfibrozili þar sem aukin hætta er á skammtaháðum aukaverkunum. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4). Samtímis gjöf pioglitazóns og rifampicins (sem er cýtókróm P450 2C8 örvi) hefur leitt til 54 % minnkunar á AUC fyrir pioglitazón. Hugsanlega þarf því að auka skammta pioglitazóns þegar það er gefið með rifampicini. Íhuga skal að fylgjast náið með blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4).

Sykurbarksterar (gefnir í inntöku eða staðbundið), beta - 2-virk lyf og þvagræsilyf hafa eigin blóðsykurshækkandi virkni. Það ætti að gera sjúklingnum viðvart og hafa oftar eftirlit með blóðsykri,

sérstaklega í upphafi meðferðar. Ef á þarf að halda skal aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfs meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og eins ef töku þess er hætt.

ACE-hemlar geta lækkað blóðsykur. Ef á þarf að halda skal aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfs meðan á meðferð með hinu lyfinu stendur og eins ef töku þess er hætt.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglitazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfjahvörf né lyfhrif digoxíns, warfaríns, phenprocoumons og metformíns. Rannsóknir á mönnum benda ekki til virkjunar á helstu örvanlegum cýtókrómum P450, 1A, 2C8/9 og 3A4. *In vitro* rannsóknir hafa ekki sýnt hömlun á neinum af undirflokkum cýtókróms P450. Ekki er að vænta milliverkana við efni sem eru umbrotin af þessum ensímum, t.d. getnaðarvarnarlyf til inntöku, ciclosporin, kalsíumgangaloka og HMGCoA redúktasa hemla.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Engin forklínísk eða klínísk gögn liggja fyrir um notkun Competacts á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Notkun Competact er ekki ráðlögð hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Ef sjúklingur vill verða barnshafandi, skal meðferð með Competact hætt.

Meðganga

Áhætta tengd pioglitazóni
Ekki eru fyrir hendi nægileg gögn varðandi notkun pioglitazóns hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir benda ekki til vansköpunar áhrifa á fóstur, en hafa sýnt eiturverkanir á fóstur sem rekja má til lyfjafræðilegra áhrifa (sjá kafla 5.3).

Áhætta tengd metformín
Dýrarannsóknir benda ekki til vansköpunar áhrifa á fóstur. Litlar klínískar rannsóknir hafa ekki bent til að metformín valdi vansköpun.

Ekki skal nota Competact á meðgöngu. Ef þungun verður skal hætta meðferð með Competact.

Brjóstagjöf

Bæði pioglitazón og metformín hafa fundist í mjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort brjóstagjöf leiðir til áhrifa á ungabarn af völdum lyfsins. Competact má þess vegna ekki gefa konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Í dýrarannsóknum á frjósemi með pioglitazóni komu engin áhrif fram á mökunar-, þungunar- eða frjósemisstuðla.

Frjósemi hjá karl- eða kvenrottum varð ekki fyrir áhrifum af metformíni við gjöf í skömmtum sem voru allt að 600 mg/kg/dag, sem er u.þ.b. þrefaldur hæsti ráðlagði dagskammtur hjá mönnum miðað við líkamsyfirborð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Competact hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sjóntruflunum ættu hinsvegar að gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um aukaverkanir

Gerðar hafa verið klínískar rannsóknir bæði með Competact töflum og samtímis gjöf pioglitazóns og metformíns (sjá kafla 5.1). Í upphafi meðferðar geta kviðverkur, niðurgangur, lystarleysi, ógleði og uppköst komið fram. Þessar aukaverkanir eru mjög algengar, en hverfa yfirleitt með tímanum. Mjólkursýrublóðsýring er alvarleg aukaverkun sem getur komið örsjaldan fyrir (< 1/10.000) (sjá kafla 4.4) og aðrar aukaverkanir svo sem beinbrot, þyngdaraukning og bjúgur eru algengar (≥ 1/100 til < 1/10) (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tvíblindum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað eru taldar upp hér að neðan eftir MedRA flokkunarkerfi líffæra og tíðni. Tíðnisvið eru: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10); sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum fyrst raðað eftir mesta nýgengi og svo alvarleika.

Aukaverkun	**Tíðni aukaverkana**		
	Pioglitazón	**Metformín**	**Competact**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
sýking í efri loftvegum	algengar		algengar
skútabólga	sjaldgæfar		sjaldgæfar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			
krabbamein í þvagblöðru	sjaldgæfar		sjaldgæfar
Blóð og eitlar			
blóðleysi			algengar
Ónæmiskerfi			
ofnæmi og ofnæmisviðbrögð[1]	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring			
minnkun á frásogi B12 vítamíns[2]		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
mjólkursýrublóðsýring		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
Taugakerfi			
minnkað húðskyn (hypoaesthesia)	algengar		algengar
svefnleysi	sjaldgæfar		sjaldgæfar
höfuðverkur			algengar
brenglað bragðskyn		algengar	algengar
Augu			
sjóntruflanir[3]	algengar		algengar
sjóndepilsbjúgur	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri[4]			
kviðverkur		mjög algengar	mjög algengar
niðurgangur		mjög algengar	mjög algengar
uppþemba			sjaldgæfar
lystarleysi		mjög algengar	mjög algengar
ógleði		mjög algengar	mjög algengar
uppköst		mjög algengar	mjög algengar
Lifur og gall			
lifrarbólga[5]		tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð			

Aukaverkun	Tíðni aukaverkana		
	Pioglitazón	**Metformín**	**Competact**
roðaþot		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
kláði		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
ofsakláði		koma örsjaldan fyrir	koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og stoðvefur			
beinbrot[6]	algengar		algengar
liðverkur			algengar
Nýru og þvagfæri			
blóð í þvagi			algengar
Æxlunarfæri og brjóst			
stinningarvandamál			algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
bjúgur[7]			algengar
Rannsóknaniðurstöður			
Þyngdaraukning[8]	algengar		algengar
hækkaður alanínamínó transferasi[9]	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt
óeðlileg lifrarpróf[5]		tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt

Lýsing á völdum aukaverkunum

[1] Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá tilvikum um ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum á pioglitazón meðferð. Bráðaofnæmi, ofnæmisbjúgur og ofsakláði eru á meðal þessara viðbragða.

[2] Minnkun á frásogi B12-vítamíns og lækkun á sermisþéttni hefur verið tengd langvarandi notkun metformíns. Vegna þessa er mælt með annarri meðferð ef sjúklingur sýnir risakímfrumublóðleysi.

[3] Greint hefur verið frá sjóntruflunum, einkum í byrjun meðferðar, vegna tímabundins bjúgs (turgidity) og breytinga á ljósbrotsstuðli augasteinsins, af völdum blóðsykursbreytinga.

[4] Maga- og þarmakvillar koma oftast fram í byrjun meðferðar og hverfa sjálfkrafa í flestum tilvikum.

[5] Einstök tilvik: Óeðlileg lifrarpróf eða lifrarbólga sem hvarf þegar metformínmeðferð var stöðvuð.

[6] Gerð var heildargreining (pooled analysis) á tilkynningum um beinbrot úr slembuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum hjá meira en 8.100 sjúklingum sem fengu meðferð með pioglitazóni og 7.400 sem fengu meðferð með samanburðarlyfi og stóðu rannsóknirnar yfir í allt að 3,5 ár. Hærri tíðni brota sást hjá konum sem tóku pioglitazon (2,6 %) en samanburðarlyf (1,7 %). Engin aukning á tíðni beinbrota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,3 %) samanborið við samanburðarlyf (1,5 %). Í rannsókninni PROactive sem stóð í 3,5 ár, urðu 44/870 (5,1 %; 1,0 brot á 100 sjúklingaár) konur sem meðhöndlaðar voru með pioglitazóni fyrir brotum samanborið við 23/905 (2,5 %; 0,5 brot á 100 sjúklingaár) kvenna sem meðhöndlaðar voru með samanburðarlyfi. Aukin hætta á beinbrotum hjá konum sem fengu pioglitazón í þessari rannsókn er því 0,5 brot við notkun í 100 sjúklingaár. Engin aukning á tíðni brota sást hjá karlmönnum sem meðhöndlaðir voru með pioglitazóni (1,7 %) samanborið við samanburðarlyf (2,1 %). Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá beinbrotum bæði hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum (sjá kafla 4.4).

[7] Í rannsóknum með samanburði við virkt lyf var bjúgi lýst hjá 6,3 % sjúklinga sem fengu metformín og pioglitazón, aftur á móti leiddi súlfónýlúrealyf með metformíni til bjúgs hjá 2,2 % sjúklinga. Bjúgurinn var almennt vægur til miðlungs og leiddi venjulega ekki til að meðferð væri hætt.

[8] Í rannsóknum með samanburði við virkt lyf var meðalþyngdaraukning með pioglitazóni í einlyfjameðferð 2 – 3 kg á einu ári. Í rannsóknum á samsettri meðferð þar sem pioglitazóni var bætt við metformín var meðalþyngdaraukningin 1,5 kg á einu ári.

[9] Í klínískum rannsóknum með pioglitazóni, var tíðni tilfella þar sem ALT hækkun var meiri en þreföld efri viðmiðunarmörk jöfn lyfleysu en minni en sást í samanburðarhópum með metformíni eða súlfónýlúrealyfi. Meðalgildi lifrarensíma lækkaði við pioglitazón meðferð.

Í samanburðarrannsóknum hefur tíðni tilkynninga um hjartabilun verið sú sama hjá hópunum sem fengu pioglitazón eins og lyfleysu, metformín og súlfónýlúrealyf, en var aukin þegar lyfið var gefið samhliða insúlíni. Í langtímarannsókn á sjúklingum með alvarlega æðasjúkdóma var tíðni alvarlegrar hjartabilunar 1,6 % hærri þegar pioglitazóni var bætt við insúlínmeðferð en þegar lyfleysu var bætt við insúlínmeðferð. Hins vegar leiddi þetta ekki til fjölgunar dauðsfalla í rannsókninni. Í þessari rannsókn á sjúklingum sem fengu pioglitazón og insúlín, sást hærra prósentuhlutfall sjúklinga með hjartabilun hjá sjúklingum eldri en ≥ 65 ára samanborið við þá sem eru yngri en 65 ára (9,7 % samanborið við 4,0 %). Hjá sjúklingum sem nota insúlín en ekki pioglitazón var algengi hjartabilunar 8,2 % hjá þeim sem voru ≥ 65 ára samanborið við 4,0 % hjá sjúklingum yngri en 65 ára. Hjartabilun hefur verið tilkynnt eftir markaðssetningu pioglitazóns, og oftar þegar pioglitazón var notað samhliða insúlíni eða hjá sjúklingum með sögu um hjartabilun (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum hafa sjúklingar tekið stærri skammta af pioglitazóni en 45 mg daglega sem er stærsti ráðlagður skammtur. Stærsti skammtur sem hefur verið tilkynntur er 120 mg/dag í fjóra daga og síðan 180 mg/dag í sjö daga, en tengdist engum einkennum.

Mikil ofskömmtun metformíns (eða ef önnur áhætta er fyrir hendi á mjólkursýrublóðsýringu) getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar sem er læknisfræðilegt neyðartilvik og þarfnast meðferðar á sjúkrahúsi.

Árangursríkasta leiðin til að fjarlægja mjólkursýru og metformín er blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, Blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC flokkur: A10BD05.

Competact inniheldur tvö virk blóðsykurslækkandi efni með samverkandi áhrif til að bæta blóðsykurstjórnun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Pioglitazón er hluti af thiazolidinedione-flokknum og metformín hýdróklóríð er hluti af biguanid-flokknum.Thiazolidinedione-lyf virka fyrst og fremst með því að draga úr insúlínmótsöðu og biguanid-lyf virka fyrst og fremst með því að draga úr innbyggðri lifrarglúkósaframleiðslu.

Samsetning pioglitazóns og metformíns

Lagt var mat á töfluna með ákveðinni skammtablöndu, þ.e. pioglitazón 15 mg/metformín 850 mg tvisvar á dag (N = 201), pioglitazón 15 mg tvisvar á dag (N = 189) og metformín 850 mg tvisvar á dag (N = 210) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með upphafsmælingu HbA_{1c} að meðaltali 9,5 % í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samhliða hópum. Gjöf lyfja sem áður höfðu verið notuð við sykursýkinni var hætt 12 vikum fyrir mælingar í upphafi rannsóknarinnar. Eftir 24 vikna meðferð var aðal endapunkturinn, þ.e. meðalbreyting á HbA_{1c} frá upphafi rannsóknar -1,83 % hjá hópnum sem fékk samsetta lyfið samanborið við -0,96 % hjá hópnum sem fékk pioglitazón ($p< 0,0001$) og - 0,99 % hjá hópnum sem fékk metformín ($p< 0,0001$).

Öryggismynstrið í þessari rannsókn endurspeglaði þekktar aukaverkanir við notkun á lyfjunum einum sér og benti ekki til neinna nýrra öryggisvandamála.

Pioglitazón

Áhrif pioglitazóns kunna að stafa af minnkun insúlínmótstöðu. Verkun pioglitazóns virðist stafa af örvun sértækra kjarnaviðtaka (peroxisome proliferator activated receptor gamma), sem leiðir til meira næmi fyrir insúlíni í lifrar-, fitu- og vöðvafrumum stoðkerfis í dýrum. Sýnt hefur verið fram á að meðferð með pioglitazóni dregur úr losun glúkósa frá lifur og eykur útlæga nýtingu glúkósa þegar um er að ræða aukna insúlínmótstöðu.

Stjórnun blóðsykurs, bæði fastandi og eftir máltíðir, batnaði hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Bætt stjórnun blóðsykurs tengist lægri þéttni insúlíns, bæði fastandi og eftir máltíðir. Klínísk rannsókn, þar sem bornar voru saman einlyfjameðferðir með pioglitazóni og gliclazidi, var lengd í tvö ár til þess að meta tíma þar til meðferð bregst (skilgreint sem þegar $HbA_{1c} \geq 8,0$ % eftir fyrstu sex mánuði í meðferð). Kaplan-Meier greining sýndi styttri tíma þar til meðferð brást hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með gliclazidi samanborið við pioglitazón. Eftir tvö ár var stjórnun blóðsykurs (skilgreint sem $HbA_{1c} < 8$ %) viðhaldið hjá 69 % sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með pioglitazóni samanborið við 50 % sjúklinga á gliclazidi. Í rannsókn á samsettri meðferð sem stóð í tvö ár og samanburður gerður milli pioglitazóns og gliclazids þegar þeim var bætt við metformín var stjórnun blóðsykurs svipuð milli meðferðarhópa eftir eitt ár þegar hún var mæld sem meðalbreyting frá grunnlínu í HbA_{1c}. HbA_{1c} hækkaði hægar hjá pioglitazóni en hjá gliclazidi meðan á seinna árinu stóð.

Í samanburðarrannsókn við lyfleysu, var sjúklingum, sem höfðu ófullnægjandi stjórn á blóðsykri þrátt fyrir þriggja mánaða kjörmeðferð með insúlíni, slembiraðað á pioglitazón eða lyfleysu í 12 mánuði. Meðaltalslækkun á HbA_{1c} var 0,45 % hjá þeim sem fengu pioglitazón samanborið við þá sem héldu áfram á insúlíni einu sér, einnig var insúlínskammtur lækkaður hjá þeim sem fengu pioglitazón.

Greining á insúlínviðmótstöðu (HOMA analysis, homeostasis model assessment) sýnir að pioglitazón bætir virkni beta frumna og eykur insúlínnæmi. Klínískar rannsóknir sem hafa staðið í tvö ár sýna að þessi áhrif haldast.

Í klínískri rannsókn sem stóð í eitt ár var stöðug tölfræðilega marktæk lækkun á albúmin/kreatínín hlutfallinu borið saman við grunnlínu með pioglitazóni.

Áhrif pioglitazóns (45 mg skammtur í einlyfjameðferð samanborið við lyfleysu) voru rannsökuð í lítilli 18 vikna rannsókn hjá sjúklingum með tegund 2 sykursýki. Pioglitazón tengdist marktækt þyngdaraukningu. Innyflafita minnkaði marktækt, en massi fitu utan kviðar jókst. Svipaðar breytingar í fitudreifingu líkamans hafa verið tengdar bættu insúlínsnæmi. Í flestum klínískum rannsóknum, lækkuðu heildar plasma þríglýseríðar og fríar fitusýrur og gildi HDL-kólesteróls hækkaði samanborið við lyfleysu, með vægri aukningu á gildum LDL-kólesteróls sem ekki hefur klíníska þýðingu. Í klínískum rannsóknum sem stóðu í allt að tvö ár lækkaði pioglitazón heildar þríglýseríða, fríar fitusýrur í plasma og hækkaði gildi HDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu, metformín eða gliclazid. Pioglitazón olli ekki tölfræðilega marktækri hækkun á gildum LDL-kólesteróls samanborið við lyfleysu en lækkun sást hjá metformíni og gliclazidi. Í rannsókn sem stóð í 20 vikur lækkaði pioglitazón of há gildi þríglýseríða eftir máltíð með því að draga úr frásogi og myndun þríglýseríða í

lifur jafnframt því að lækka fastandi þríglýseríða. Þessi áhrif voru óháð áhrifum pioglitazóns á stjórnun blóðsykurs og voru tölfræðilega marktækt frábrugðin glibenclamidi.

Í PROactive, langtímarannsókn á áhrifum á hjarta- og æðakerfi, voru 5.238 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og alvarlega æðasjúkdóma í stórum æðum, með slembiröðun settir á meðferð í allt að 3,5 ár með pioglitazóni eða lyfleysu, til viðbótar við meðferð með sykursýkilyfjum og hjarta- og æðalyfjum sem var þegar til staðar. Meðalaldur rannsóknarþýðisins var 62 ár og höfðu haft sykursýki að meðaltali í 9,5 ár. Um það bil þriðjungur sjúklinganna var á meðferð með insúlíni samhliða metformíni og/eða súlfónýlúrealyfi. Skilyrði fyrir þátttöku voru að sjúklingar hefðu fengið eitt eða fleiri af eftirfarandi: hjartadrep, heilablóðfall, hjartaþræðingu eða hjáveituaðgerð, bráða kransæðastíflu, kransæðasjúkdóm, eða teppusjúkdóm í útlægum slagæðum. Nær helmingur sjúklinganna höfðu fengið hjartadrep og u.þ.b. 20 % höfðu fengið heilablóðfall. Um helmingur rannsóknarþýðisins uppfyllti að minnsta kosti tvö inntökuskilyrða um hjarta- og æðasjúkdómasögu. Nær allir þátttakendur (95 %) voru á meðferð með hjarta- og æðalyfjum (betablokkum, ACE hemlum, angíótensín II blokkum, kalsíumgangalokum, nítrötum, þvagræsilyfjum, asetýlsalisýlsýru, statínum, fíbrötum).

Enda þótt rannsóknin hafi brugðist hvað varðar aðal endapunkt hennar, sem var samsettur úr dauðsföllum af öllum orsökum, hjartadrepi án dauðsfalls, heilablóðfalli, bráðri kransæðastíflu, aflimun fótleggjar, kransæðaaðgerð og æðaaðgerðum í fótleggjum, þá benda niðurstöðurnar til þess að notkun pioglitazón hafi engin langtímaáhrif á hjarta- og æðakerfið. Hins vegar jókst tíðni bjúgs, þyngdaraukningar og hjartabilunar. Ekki kom fram fjölgun dauðsfalla vegna hjartabilunar.

Metformín

Metformín er biguanid-lyf sem hefur blóðsykurslækkandi áhrif og lækkar bæði grunnglúkósa og glúkósa eftir máltíð í blóðvökva. Það eykur ekki insúlínseytingu og skapar því ekki blóðsykurfall.

Metformín getur virkað á þrennan hátt:

- Með því að draga úr glúkósaframleiðslu í lifur með hemlun glúkósanýmyndunar og niðurbrots glýkógens
- Í vöðva með því að auka lítillega næmi fyrir insúlíni og bæta upptöku og notkun glúkósa sem kemur utan að
- Með því að seinka glúkósa frásogi.

Metformín hvetur samruna glýkógens innan frumna með því að hafa áhrif á glýkógenþéttni.Metformín eykur flutningsgetu ákveðinna gerða flutningsefna sem flytja himnum glúkósa (GLUT-1 og GLUT-4).

Hjá mönnum hafði metformín jákvæð áhrif á fituefnaskipti hver sem áhrifin voru á blóðsykur. Þetta kom fram við venjulega meðferðarskammta í meðallöngum eða langtíma klínískum samanburðarrannsóknum: metformín dregur úr heildarkólesteróli, LDLc og þríglyseríðsmagni.

Slembiröðuð framsýn rannsókn sýndi fram á langtíma ávinning af hámarksstjórnun glúkósa í blóði hvað varðar sykursýki af tegund 2. Greining á niðurstöðum hvað varðar of þunga sjúklinga sem fengu metformín eftir að hafa mistekist við megrun eingöngu sýndi fram á:

- Greinilega minnkun á heildaráhættu á mörgum kvillum sem tengdust sykursýki í metformín hópnum (29,8 tilfelli/1.000 sjúklingaár) miðað við megrun eingöngu (43,3 tilfelli/1.000 sjúklingaár), p = 0,0023 og miðað við súlfónýlúrea og insúlín einlyfjahópana (40,1 tilfelli/1.000 sjúklingaár), p = 0,0034
- Greinilega minnkun á heildaráhættu á dauða tengdum sykursýki: metformín 7,5 tilfelli/1.000 sjúklingar-ár, megrun eingöngu 12,7 tilfelli/1.000 sjúklingaár, p = 0,017
- Greinilega minnkun á heildaráhættu á dauða: metformín 13,5 tilfelli/1.000 sjúklingaár miðað við megrun eingöngu 20,6 tilfelli/1.000 sjúklingaár, (p = 0,011) og miðað við samsettu súlfónýlúrea og insúlín einlyfjahópana 18,9 tilfelli/1.000 sjúklingaár (p = 0,021)

- Greinilega minnkun á heildaráhættu á kransæðastíflu: metformín 11 tilfelli/1.000 sjúklingaár, megrun eingöngu 18 tilfelli/1.000 sjúklingaár, (p = 0,01).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verið fram niðurstöður úr rannsóknum á Competact hjá öllum undirhópum barna við sykursýki af tegund 2. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Competact

Jafngildisrannsóknir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa sýnt að Competact sé jafngilt við gjöf af pioglitazón og metformín í aðskildum töflum.

Fæða hafði engin áhrif á AUC og C_{max} af pioglitazón þegar Competact var gefið heilbrigðum sjálfboðaliðum. Samt sem áður, í tilfellum af metformín, eftir fæðu að meðaltali voru AUC og C_{max} lægra (13 % og 28 % hver um sig). T_{max} var seinkað með fæðu um það bil 1,9 klst. fyrir pioglitazón og 0,8 klst. fyrir metformín.

Eftirfarandi staðhæfingar lýsa lyfjahvarfaeiginleikum virkra innihaldsefna Competact.

Pioglitazón

Frásog
Pioglitazón frásogast hratt eftir inntöku og næst hámarksþéttni óbreytts pioglitazóns í plasma venjulega 2 tímum eftir inntöku. Plasmaþéttni var skammtaháð við skammta á bilinu 2 - 60 mg. Stöðug þéttni næst eftir 4 - 7 daga inntöku. Endurteknir skammtar valda ekki uppsöfnun lyfsins eða umbrotsefna. Matur hefur ekki áhrif á frásog. Aðgengi er meira en 80 %.

Dreifing
Áætlað dreifingarrúmmál hjá mönnum er 0,25 l/kg.

Pioglitazón og öll virk umbrotsefni eru mikið próteinbundin (> 99 %).

Umbrot
Pioglitazón er umbrotnar mikið í lifur með hýdroxýleringu alifatískra metýlenhópa, sem fer aðallega um cýtókróm P450 2C8, þrátt fyrir að önnur isoform geti tengst umbrotum í minna mæli. Þrjú af sex þekktum umbrotsefnum eru virk (M-II, M-III og M-IV). Þegar tekið hefur verið tillit til virkni, þéttni og próteinbindingar eru pioglitazón og umbrotsefni M-III jafn virk. Á sama grundvelli er M-IV u.þ.b. þrefalt virkara en pioglitazón, en virkni M-II er minnst.

In vitro rannsóknir hafa ekki sýnt nein merki þess að pioglitazón hemji neinn af undirflokkum cýtókróms P450. Engin örvun finnst á helstu örvanlegu P450 isoensímin 1A, 2C8/9 og 3A4 í mönnum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt að pioglitazón hefur engin marktæk áhrif hvorki á lyfhrif né lyfjahvörf digoxíns, warfaríns, phenprocoumon og metformíns. Sýnt hefur verið fram á aukningu á styrk pioglitazóns í plasma þegar það er gefið samhliða gemfibrozili (sem er cýtókróm P450 2C8 hemill), en minnkun á styrk pioglitazóns í plasma þegar það er gefið samhliða rifampicini (P450 2C8 örvi) (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf
Eftir inntöku geislamerkts pioglitazóns í mönnum, voru heimtur á geislavirkni aðallega í saur (55 %) og í minna mæli í þvagi (45 %). Í dýrum, finnst einungis smávægilegt magn af óbreyttu pioglitazóni í þvagi eða saur. Helmingunartími óbreytts pioglitazóns í plasma er 5 til 6 klst. og fyrir virk umbrotsefni 16 til 23 klst.

Aldraðir
Lyfjahvörf eftir að stöðug þéttni hefur náðst er svipuð hjá sjúklingum 65 ára og eldri og hjá ungum sjúklingum.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Þéttni pioglitazóns og umbrotsefna þess í plasma er lægri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en hjá heilbrigðum, en eftir inntöku er úthreinsun pioglitazóns svipuð. Því er þéttni af fríu (óbundnu) pioglitazóni óbreytt.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Heildar plasmaþéttni pioglitazóns er óbreytt, en með auknu dreifingarrúmmáli. Innri úthreinsun er því lægri og tengist hækkun á fríu pioglitazóni.

Metformín

Frásog
Eftir inntöku skammts af metformíni um munn, næst T_{max} á 2,5 klst. Heildaraðgengi 500 mg metformíntöflu er u.þ.b. 50-60 % hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku skammts um munn var ófrásogað hlutfall sem fannst í hægðum 20 – 30 %.

Eftir lyfjagjöf um munn er frásog metformíns mettanlegt og ófullkomið. Gert er ráð fyrir að lyfjahvörf metformínfrásogs séu ekki línuleg. Við venjulega skammta og skammtaáætlanir metformíns næst stöðug þéttni í blóðvökva innan 24 - 48 klst. og er hún venjulega minni en 1 μg/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór hámarksþéttni metformíns í blóðvökva (C_{max}) ekki fram úr 4 μg/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Fæða dregur úr og seinkar örlítið frásogi metformíns. Í kjölfar lyfjagjafar með 850 mg skammti kom í ljós 40 % lægri hámarksþéttni í blóðvökva, 25 % minnkun AUC og 35 mínútna lenging tíma fram að hámarksþéttni í blóðvökva. Óvíst er um klínískt vægi þessarar minnkunar.

Dreifing
Próteinbinding í blóðvökva er nánast engin. Metformín dreifist í rauð blóðkorn. Hámarksþéttni er lægri í blóði en blóðvökva og birtist á svipuðum tíma. Rauðu blóðkornin eru líklega auka dreifingarhólf. Meðal V_d var á bilinu 63 – 276 l.

Umbrot
Metformín skilst óbreytt út í þvagi. Engin umbrotsefni hafa komið fram hjá mönnum.

Brotthvarf
Nýrnaúthreinsun metformíns er > 400 ml/mín sem gefur til kynna að metformín hverfi brott með gauklasíun og nýrnapípluseytingu. Í kjölfar inntöku skammts virðist lokahelmingunartíminn vera u.þ.b. 6,5 klst. Þegar nýrnastarfsemi er skert minnkar nýrnaúthreinsun í hlutfalli við það sem gerist með kreatínín og þar með lengist helmingunartími brotthvarfs sem leiðir til aukins magns metformíns í blóðvökva.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar dýrarannsóknir hafa verið framkvæmdar á samsetningu Competacts. Eftirfarandi upplýsingar komu fram í rannsóknum framkvæmdum á pioglitazóni eða metformíni, hvoru í sínu lagi.

Pioglitazón

Í rannsóknum á eituráhrifum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum, hundum og öpum, fannst aukning á plasmarúmmáli, blóðleysi og afturkræf utanmiðju ofstækkun hjarta. Auk þess fundust aukin fituupphleðsla og fituíferð. Þessi einkenni fundust í öllum dýrategundunum við plasmaþéttni sem er ≤ 4 sinnum hærri en við klíníska notkun. Í dýrarannsóknum á pioglitazóni sáust greinilegar hömlur á

vexti fósturs. Það var rakið til verkunar pioglitazóns sem dregur bæði úr hækkun insúlíns í blóði á meðgöngu og auknu insúlínviðnámi á meðgöngu, sem dregur úr aðgengi fóstursins að efnum sem eru nauðsynleg fyrir vöxt þess.

Í yfirgripsmiklum rannsóknum *in vivo* og *in vitro* fundust engin merki um að pioglitazón hefði eiturverkanir á erfðaefni. Aukin tíðni ofvaxtar (karl- og kvendýr) og æxla (karldýr) í himnuvef í þvagblöðru fannst hjá rottum sem fengu pioglitazón í allt að 2 ár.

Gengið var út frá því að myndun og tilvist þvagfærasteina og eftirfylgjandi erting og ofvöxtur væru orsök æxlisvaxtar hjá karlkyns rottum. Rannsókn á orsökum sjúkdómsins hjá karlkyns rottum, sem stóð yfir í 24 mánuði, sýndi að gjöf pioglítazóns leiddi til aukinnar tíðni ofvaxtar í þvagblöðru. Þvagsýring með mataræði dró marktækt úr tíðni æxla en kom þó ekki að fullu í veg fyrir nýmyndun æxla. Þegar örkristallar voru til staðar jókst ofvöxtur en það var þó ekki talin meginástæða ofvaxtarins. Ekki er hægt að útiloka mikilvægi þessara niðurstaðna um æxlisvaldandi áhrif hjá karlkyns rottum fyrir menn

Ekki fundust nein merki um æxlismyndun hjá músum af báðum kynjum. Ofvöxtur í þvagblöðru fannst ekki hjá hundum eða öpum eftir allt að 12 mánaða meðferð með pioglitazóni.

Í dýramódeli fyrir arfgeng kirtilsepager (adenomatous polyposis, FAP), jók meðferð með tveimur öðrum thiazolidinedionum fjölda æxla í ristli. Mikilvægi þessara breytinga er óþekkt.

Metformín

Forklínísk gögn varðandi metformín benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Örkristallaður sellulósi
Povidon (K30)
Natríum kroskarmellósi
Magnesíum sterat

Filmuhúð
Hýprómellósi
Makrógol 8000
Talkúm
Títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál þynnupakkningar.
Pakkningar með 56, 112 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28/07/2006
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25/04/2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is).

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Írland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Competact 15 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

pioglitazón/metformin hýdróklóríð

2. VIRKT EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð) og 850 mg metformin hýdróklóríð.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla.
56 töflur
112 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Competact 15 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Competact 15 mg/850 mg töflur

pioglitazón/metformín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

FYRIR DAGATALSPAKKNINGAR:
7 töflu þynna 14 töflu þynna

Má	Má 1	Má 2
Þri	Þri 1	Þri 2
Mi	Mi 1	Mi 2
Fi	Fi 1	Fi 2
Fö	Fö 1	Fö 2
Lau	Lau 1	Lau 2
Su	Su 1	Su 2

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Competact 15 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
pioglitazón/metformin hýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Competact og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Competact
3. Hvernig nota á Competact
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5 Hvernig geyma á Competact
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Competact og við hverju það er notað

Competact inniheldur pioglitazón og metformín. Það er sykursýkilyf sem er notað til að meðhöndla sykursýki af tegund 2 (insúlínsóháð) hjá fullorðnum þegar meðferð með metformíni einu sér er ekki fullnægjandi. Þessi tegund 2 af sykursýki kemur venjulega fram á fullorðinsárum einkum sem afleiðing af ofþyngd einstaklingsins og þegar líkaminn annaðhvort framleiðir ekki nóg insúlín (hormón sem stýrir magni blóðsykurs) eða getur ekki nýtt nægilega vel það insúlín sem hann framleiðir. Læknirinn mun athuga hvort Competact er að virka 3 til 6 mánuðum eftir að þú byrjar að taka það.

Competact aðstoðar við stjórnun blóðsykurs með því að stuðla að betri nýtingu þess insúlíns sem líkaminn framleiðir, ef þú ert með sykursýki af tegund 2.

2. Áður en byrjað er að nota Competact

Ekki má nota Competact
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir pioglitazóni, metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með hjartabilun eða hefur einhverntíma haft hjartabilun.
- ef þú hefur nýlega fengið hjartaáfall, haft alvarlegan blóðrásarvanda ásamt losti, eða öndunarerfiðleikum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú neytir mikils magns áfengis (annaðhvort daglega eða af og til).
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- ef þú ert með eða hefur haft krabbamein í þvagblöðru.
- ef þú ert með blóð í þvagi sem læknirinn hefur ekki rannsakað.
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eða vökvatap.

- ef þú áætlar að láta taka ákveðna gerð af röntgenmynd þar sem litarefni er sprautað í þig skaltu ræða við lækninn þar sem þú verður að hætta töku Competact í nokkra daga fyrir og eftir myndatökuna.
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum áður en Competact er notað (sjá einnig kafla 4).
- ef þú ert með hjartavandamál. Hjartabilun kom fram hjá sumum sjúklingum með langvarandi sykursýki af tegund 2 og hjartasjúkdóm eða sem höfðu fengið heilablóðfall og fengu meðferð með pioglitazóni og insúlíni samhliða. Láttu lækninn vita eins fljótt og unnt er ef þú finnur fyrir einkennum hjartabilunar svo sem óeðlilegri mæði eða skyndilegri þyngdaraukningu eða staðbundnum þrota (bjúgi).
- ef þú safnar vökva eða ert með vandamál vegna hjartabilunar, einkum ef þú ert eldri en 75 ára. Ef þú tekur bólgueyðandi lyf sem geta einnig valdið vökvasöfnun og þrota, verður þú að láta lækninn vita.
- ef þú ert með sérstaka tegund sykursýki sem leggst á augu og nefnist blettabjúgur (bjúgur í aftari hluta augans), leitaðu ráða hjá lækninum ef þú tekur eftir breytingum á sjón.
- ef þú ert með blöðrur á eggjastokkunum (fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum). Líkur á þungun gætu aukist vegna þess að þú gætir haft egglos aftur þegar þú tekur Competact. Notaðu viðeigandi getnaðarvarnir til að forðast óæskilega þungun, ef þetta á við um þig.
- ef þú ert með lifrarvandamál. Áður en þú byrjar að taka Competact verður tekin blóðprufa til að kanna lifrarstarfsemi hjá þér. Þetta próf skal endurtaka reglulega. Láttu lækninn vita eins fljótt og hægt er ef þú finnur fyrir einkennum sem benda til lifrarbilunar (svo sem ógleði án skýringar, uppköstum, magaverk, þreytu, lystarleysi og/eða dökku þvagi) þar sem kanna þarf lifrarstarfsemi hjá þér.

Blóðkornum gæti einnig fækkað hjá þér (blóðleysi).

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu
Competact getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskorti (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).
Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá lækninum.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn til að fá frekari leiðbeiningar ef:

- Þú ert með þekktan arfgengan sjúkdóm sem hefur áhrif á hvatbera (orkuframleiðandi þættir í frumum) eins og MELAS heilkenni (hvatberaheilakvilli ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) eða MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður).
- Þú færð einhver af þessum einkennum eftir að þú byrjar að nota metformín: flog, skerta vitræna getu, erfiðleika við líkamshreyfingar, einkenni sem benda til taugaskemmda (t.d. verk eða dofa), mígreni og heyrnarleysi.

Hættu að taka Competact í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, mikil útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá lækninum.

Hættu að taka Competact og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.
Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:
- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur

- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Meðan á meðferð með Competact stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftar ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Competact meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Competact.

Blóðsykurslækkun
Ef þú tekur Competact samhliða öðrum lyfjum við sykursýki eru meiri líkur á að blóðsykurinn falli niður fyrir eðlileg mörk (blóðsykurslækkun). Ef þú finnur fyrir einkennum blóðsykurslækkunar eins og máttleysi, sundli, aukinni svitamyndun, hröðum hjartslætti, sjóntruflunum eða einbeitingarerfiðleikum skaltu fá þér sykur til að auka magn sykurs í blóði. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings fyrir frekari upplýsingar ef þú ert ekki viss um hvernig eigi að bera kennsl á þetta. Ráðlagt er að hafa á sér nokkra sykurmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa.

Beinbrot
Fleiri beinbrot komu fram hjá sjúklingum, sérstaklega konum sem taka pioglitazón. Læknirinn mun taka tillit til þessa þegar hann meðhöndlar sykursýkina.

Börn og unglingar
Notkun hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Competact
Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur joð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Competact fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Competact.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Competact. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:
- gemfibrozil (notað til að lækka kólesteról)
- rifampicín (notað gegn berklum og öðrum sýkingum)
- cimetidín (notað til að minnka magasýru)
- barksterar (notaðir gegn bólgu)
- beta-2 örvar (notaðir gegn astma)
- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf)
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgum (bólgueyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celekoxíb)
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (angíótensín-breytiensím (ACE)-hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar)

Competact og áfengi
Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Competact er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu “).

Meðganga og brjóstagjöf
- þú verður að láta lækninn vita ef þú ert þunguð, telur að þú getir verið þunguð eða áformar að verða þunguð. Notkun Competact er ekki ráðlögð á meðgöngu. Ef þungun er fyrirhuguð mun læknirinn ráðleggja þér að hætta töku lyfsins.
- ekki nota Competact ef þú ert með barn á brjósti eða áformar brjóstagjöf (sjá kaflann „Ekki má nota Competact“).

Akstur og notkun véla
Þetta lyf hefur ekki áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, en gætið varúðar ef sjóntruflanir koma fram.

Competact inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Competact

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er ein tafla tvisvar á dag. Ef nauðsynlegt er ráðleggur læknirinn þér aðra skammtastærð. Læknirinn kann að ávísa minni skammti ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi, en hann gæti þurft að gefa hann sem aðskildan skammt af pióglítazóntöflum og metformíntöflum.

Þú skalt gleypa töflurnar með glasi af vatni. Þú getur tekið töflurnar með eða rétt eftir mat til að minnka líkur á magavandamálum.

Ef þú fylgir ráðleggingum um sérstakt mataræði fyrir sykursjúka, skaltu halda því áfram á meðan þú tekur Competact.

Fylgstu reglulega með líkamsþyngd; ef þú þyngist, skaltu segja lækninn frá því.

Læknirinn mun senda þig reglulega í blóðrannsókn meðan á Competact meðferð stendur til að fylgjast með lifrarstarfsemi. Í það minnsta einu sinni á ári (oftar ef þú ert aldraður eða átt við nýrnavandamál að stríða) mun læknirinn athuga hvort nýrun starfi eðlilega.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Ef þú tekur af slysni of margar töflur, eða einhver annar en þú tekur lyfið eða barn tekur lyfið, hafðu þá strax samband við lækni eða lyfjafræðing. Blóðsykurinn getur fallið niður fyrir eðlileg mörk og hann má hækka með neyslu sykurs. Ráðlagt er að hafa á sér nokkra sykurmola, sætindi, kex eða sætan ávaxtasafa.
Ef þú hefur tekið stærri skammt af Competact en þú átt að taka geturðu fengið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“).

Ef gleymist að taka Competact
Takið Competact daglega samkvæmt fyrirmælum. Ef þú gleymir samt sem áður að taka skammt, skaltu sleppa þeim skammti og taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Competact
Competact skal nota á hverjum degi til þess að það verki á réttan hátt. Ef notkun Competact er hætt, getur blóðsykurinn hækkað. Ræddu við lækninn áður en þú hættir meðferðinni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Competact getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu r“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Competact og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Krabbamein í þvagblöðru hefur komið fyrir í sjaldgæfum tilvikum (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) hjá sjúklingum sem taka Competact. Einkenni eru m.a. blóð í þvagi, sársauki við þvaglát og skyndileg þvaglátsþörf. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skalt þú tala við lækninn tafarlaust.

Beinbrot eru algeng (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá kvenkyns sjúklingum sem taka Competact og hefur einnig verið greint frá þeim hjá karlkyns sjúklingum sem taka Competact (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Ef þú finnur fyrir þessari aukaverkun hafðu samband við lækni eins fljótt og mögulegt er.

Tilkynnt hefur verið um þokusýn vegna bólgu (eða vökva) á aftari hluta auga (sjóndepilsbjúgur) ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Ef þú færð þessi einkenni í fyrsta skipti hafðu þá samband við lækninn við fyrsta tækifæri. Þú skalt einnig hafa samband við lækninn eins fljótt og mögulegt er ef þú ert þegar með þokusýn og einkennin versna.

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum) hjá sjúklingum sem nota Competact. Hættu strax að nota lyfið og hafðu samband við lækninn tafarlaust ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofsakláða og þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa komið fram hjá sumum sjúklingum sem taka Competact:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- magaverkur
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- lystarleysi

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- staðbundin bólga (bjúgur)
- þyngdaraukning
- höfuðverkur
- sýking í loftvegum
- sjóntruflanir
- liðverkir
- getuleysi
- blóð í þvagi
- fækkun blóðkorna (blóðleysi)
- doði
- bragðtruflanir

Sjaldgæfar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- skútabólga
- uppþemba
- svefnleysi

Koma örsjaldan fyrir getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)
- minna magn B12 vítamíns í blóðinu
- roði á húð
- kláði í húð
- upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
- lifrarbólga
- lifrin starfar ekki eins vel og hún ætti að gera (breytingar á lifrarensímum)

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Competact

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Competact inniheldur
- Virku innihaldsefnin eru pioglitazón og metformin hýdróklóríð. Hver tafla inniheldur 15 mg pioglitazón (sem hýdróklóríð) og 850 mg metformin hýdróklóríð.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, povidon (K 30), kroskarmelllósi natríum, magnesíum sterat, hýprómellósi, makrógol 8000, talkúm og títantvíoxíð (E171).

Lýsing á útliti Competact og pakkningastærðir
Filmuhúðuðu töflurnar (töflurnar) eru hvítar til beinhvítar, aflangar, kúptar og með upphleyptri áletrun ’15 / 850’ á annarri hliðinni og ‘4833M’ á hinni.
Þær eru í ál/ál þynnum í öskjum sem innihalda 56 og 112 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Þýskaland

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is).