

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Competact 15 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 15 mg ta' pioglitazone (b'hala idrokloridu) u 850 mg metformin idrokloridu.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pilloli huma bojod għal abjad maħmuġ, oblung, miksija b'rita mmarkati b' '15 / 850' fuq naħa u '4833M' fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Competact huwa indikat b'hala kura sekondarja ta' pazjenti adulti b' dijabete mellitus tat-tip 2 speċjalment pazjenti ta' piż tqil iżżejjed, li ma laħqux kontroll glicemiku suffiċjenti fl-għola doża ttollerata ta' metformin mill-ħalq waħdu.

Wara bidu tat-terapija b'pioglitazone, il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati mill-ġdid wara 3 sa 6 xhur sabiex tiġi evalwata s-suffiċjenza tar-rispons għat-trattament (eż. tnaqqis fl-HbA_{1c}). F'pazjenti li juru nuqqas ta' rispons suffiċjenti, pioglitazone għandu jitwaqqaf. Fid-dawl ta' riskji potenzjali marbuta ma' terapija fit-tul, it-tobba għandhom jikkonfermaw f'evalwazzjonijiet ta' rutina sussegwenti li l-benefiċċju ta' pioglitazone hu mmantenut (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali (GFR ≥ 90 mL/min)

Id-doża rakkomandata ta' Competact hija ta' pioglitazone 30 mg/kuljum flimkien ma' metformin idrokloridu 1,700 mg/kuljum (din id-doża tintlaħaq minn pillola waħda ta' Competact 15 mg/850 mg, darbtejn kuljum).

Titrazzjoni tad-doża b'pioglitazone (miżjud mad-doża ottimali ta' metformin) għandha tiġi kkunsidrata qabel mal-pazjent jinqaleb fuq Competact.

Fejn klinikament xieraq, jista' jiġi kkunsidrat tibdil dirett minn monoterapija b'metformin għal Competact.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Minħabba li metformin jiġi eliminat mill-kliewi, u pazjenti anzjani għandhom tendenza ta' funzjoni renali mnaqqsa, pazjenti anzjani li qed jieħdu Competact għandu jkollhom il-funzjoni renali tagħhom sorveljat b'mod regolari (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

It-tobba għandhom jibdew it-trattament bl-inqas doża possibbli u d-doża tizdied gradwalment, speċjalment meta pioglitazone jinghata flimkien ma' l-insulina (ara sezzjoni 4.4 Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka).

Indeboliment renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbada t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 dozi kuljum. F'pazjenti b'GFR < 60 mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidożi lattika (ara 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Competact, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

GFR mL/min	Metformin	Pioglitazone
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3,000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	L-ebda aġġustament fid-doża Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 45 mg
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2,000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1,000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqsnofs id-doża massima.	
< 30	Metformin huwa kontraindikata	

Indeboliment epatiku

Competact m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Competact fit-tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma' tazza ilma. Is-sintomi gastro-intestinali assoċjati ma' metformin jistgħu jitnaqqsu meta Competact jittiehed ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Competact huwa kontraindikata f'pazjenti b':

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Insuffiċjenza kardijaka jew storja ta' insuffiċjenza kardijaka (NYHA stadju I sa IV)
- Kancer tal-bużżieqa attwali jew storja ta' kancer tal-bużżieqa
- Ematurja makroskopika mhux mistharrga
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża ipoksja fit-tessut bħal insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja, infart mijokardiku riċenti, xokk
- Indeboliment epatiku
- Intossikazzjoni akuta ta' alkohol, alkoholizmu
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika)
- Pre-koma dijabetika

- Insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 mL/min)
- Kondizzjonijiet akuti b'potenzjal li jbiddu l-funzjoni renali bħal:
 - Deidratazzjoni
 - Infezzjoni severa
 - Xokk
- Għotja intravaskulari ta' aġenti ta' kuntrast ijodinati (ara sezzjoni 4.4)
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

M'hemmx esperjenza klinika ta' pioglitazone f'taħlita trippla ma' prodotti mediċinali ohra anti-dijabetiċi orali.

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), Competact għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, dijuretiċi u mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)) għandhom jinbnew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi ohra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bughawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jiehru Competact u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-dem (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (> 5 mmol/L) u żieda fl-*anion gap* u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Pazjenti b'mard tal-mitokondrija magħruf jew issuspettat:

F'pazjenti b'mard tal-mitokondrija magħruf bħas-sindrome ta' Enċefalopatija Mitokondrijali b'Aċidożi Lattika, u episodji li jixbħu puplesija (MELAS, Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) u Dijabete u truxija li tintiret mill-omm (MIDD, Maternal inherited diabetes and deafness), metformin mhux rakkomandat minħabba r-riskju ta' aggravar ta' aċidożi lattika u ta' kumplikazzjonijiet newroloġiċi li jistgħu jwasslu għal aggravar tal-marda.

F'każ ta' sinjali u sintomi li jissuggerixxu s-sindrome MELAS jew MIDD wara t-teħid ta' metformin, it-trattament b'metformin għandu jitwaqqaf immedjatament u għandha ssir evalwazzjoni dijanjostika fil-pront.

Funzjoni renali

Il-GFR għandha tigi evalwata qabel jinbada t-trattament u b'mod regolari wara dan, ara sezzjoni 4.2.

Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b' $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$ u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali, ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni renali mnaqqsa f'pazjenti anzjani hija frekwenti u bla sintomi. Għandha tittiehed kawtela speċjali f'sitwazzjonijiet fejn il-funzjoni renali tista' tkun imnaqqsa, per eżempju meta tinbada terapija anti-ipertensiva jew terapija diuretika u meta tinbada kura b'NSAID.

Żamma ta' fluwidu u insuffiċjenza kardijaka

Pioglitazone jista' jikkawża żamma ta' fluwidu, li tista' tirkada jew twassal għall-insuffiċjenza tal-qalb. Meta jiġu kkurati pazjenti li għandhom ta' l-inqas fattur ta' riskju wiehed għall-iżvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva (e.ż. infart mijokardjaku minn qabel jew marda sintomatika ta' l-arterji koronarji jew fl-anzjani), it-tobba għandhom jibdlu l-inqas doża disponibbli ta' pioglitazone u jzidu d-doża bil-mod. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb, żieda fil-piż jew edima; speċjalment dawk b'riserva kardijaka mnaqqsa. Kien hemm każijiet wara tqeghid fis-suq ta' insuffiċjenza kardijaka rrapportati meta pioglitazone intuża flimkien ma' insulina jew f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza kardijaka. Minhabba li insulina u pioglitazone huma t-tnejn assoċjati ma' żamma ta' fluwidu, l-ghotja ta' NSAIDs u Competact flimkien tista' żżid ir-riskju ta' edima. Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq każijiet ta' edema periferali u insuffiċjenza kardijaka kienu rrapportati wkoll f'pazjenti b'użu konkomitanti ta' pioglitazone u mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi, li jinkludu inibituri selettivi COX-2. Competact għandu jitwaqqaf jekk isehh xi deterjorament fl-istat kardijaku.

Twettag studju dwar l-effett kardjovaskulari ta' pioglitazone f'pazjenti taht 75 sena b'dijabete mellitus tat-tip 2 u b'marda makrovaskulari maġġuri eżistenti minn qabel. Pioglitazone jew placebo kienu miżjuda mat-terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti sa 3.5 snin. Dan l-istudju wera żieda fir-rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb, iżda dan ma wassalx għall-żieda fil-mortalità f'dan l-istudju.

Anzjani

L-użu flimkien ma' l-insulina għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni fl-anzjani minhabba r-riskju oghla ta' insuffiċjenza serja tal-qalb.

Fid-dawl tar-riskji relatati ma' l-età (speċjalment kancer fil-bużżieqa, ksur u insuffiċjenza tal-qalb), il-bilanċ tal-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa kemm qabel kif ukoll waqt il-kura fl-anzjani.

Kancer fil-bużżieqa

Każijiet ta' kancer tal-bużżieqa tal-awrina kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'meta-analizi ta' provi kliniċi kkontrollati b'pioglitazone (19-il każ minn 12,506 pazjent, 0.15 %) milli fil-gruppi ta' kontroll (7 każijiet minn 10,212 pazjent, 0.07 %) $\text{HR} = 2.64$ (95 % CI 1.11-6.31, $p = 0.029$). Wara l-esklużjoni ta' pazjenti fejn l-espożizzjoni għall-mediċina tal-istudju kien ta' inqas minn sena fiż-żmien id-dijanjosi tal-kancer tal-bużżieqa tal-awrina, kien hemm 7 każijiet (0.06 %) fuq pioglitazone u 2 każijiet (0.02 %) fil-gruppi ikkontrollati. Studji epidemoloġiċi issuggerixxew ukoll riskju ta' żieda żgħira fil-kancer tal-bużżieqa tal-awrina f'pazjenti diabetiċi kkurati b'pioglitazone, għalkemm mhux l-istudji kollha identifikaw żieda statistikament sinifikanti fir-riskju.

Fatturi ta' riskju għal kancer tal-bużżieqa għandha tigi evalwata qabel ma tinbada kura b'pioglitazone (ir-riskji jinkludu l-età, l-istorja tat-tipjip, l-espożizzjoni għal xi aġenti okkupazzjonali jew kimoterapija eż. cyclophosphamide jew qabel it-trattament tar-radżazzjoni fir-reġjun pelviku). Kull ematurja makroskopika għandhom jiġu investigati qabel ma tinbada terapija b'pioglitazone.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex iffitxu l-attenzjoni tat-tabib tagħhom jekk ematurja makroskopika jew sintomi oħra bħal tagħmel l-awrina jew urġenza tal-awrina jiżviluppaw waqt it-trattament.

Sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied

Kien hemm rapporti rari ta' enzimi elevati tal-fwied u disfunzjoni epatoċellolari waqt l-esperjenza ta' wara li pioglitazone gie mqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Minkejja li f'każijiet rari hafna kien irrappurtat riżultat fatali, relazzjoni kawżali ma gietx stabbilita. Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti kkurati b'Pioglitazone Competact jkollhom l-enzimi tal-fwied immonitorjati perijodikament. L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati qabel ma tinbeda terapija b'Competact f'kull pazjent. Terapija b'Competact m'għandiex tinbeda f'pazjenti b'livelli ta' l-enzimi tal-fwied fil-linja bażika miżjuda ($ALT > 2.5 \times$ l-għola limitu tan-normal) jew b'xi evidenza oħra ta' mard tal-fwied.

Wara l-bidu ta' terapija b'Competact, huwa rakkomandat li l-enzimi tal-fwied ikunu mmonitorjati perijodikament ibbażat fuq gudiżżju kliniku. Jekk il-livelli ta' ALT jiżdiedu sa $3 \times$ l-għola limitu tan-normal waqt it-terapija b'Competact, il-livelli ta' l-enzimi tal-fwied għandhom jerġu jiġu ċċekkjati mill-aktar fis possibbli. Jekk il-livelli ta' ALT jibqgħu $> 3 \times$ l-għola limitu tan-normal, it-terapija għandha titwaqqaf. Jekk xi pazjent jiżviluppa sintomi li jissuggerixxu disfunzjoni epatika, li jistgħu jinkludu tqallih mhux spjegat, rimettar, uġiġh addominali, għejja, anoressija u/jew awrina skura, l-enzimi tal-fwied għandhom jiġu ċċekkjati. Id-deċiżjoni dwar jekk il-pazjent għandux jkompli bit-terapija b'Competact għandha tiġi ggwidata minn gudiżżju kliniku sakemm isiru l-valutazzjonijiet tal-laboratorju. Jekk tkun osservata suffeġra, dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf.

Żieda fil-piż

Fi provi kliniċi b'pioglitazone kien hemm evidenza ta' zieda fil-piż relatata mad-doża, li tista' tkun minhabba akkumulazzjoni ta' xaham u f'xi każijiet assoċjata ma' żamma ta' fluwidu. F'xi każijiet zieda fil-piż tista' tkun sintomu ta' insuffiċjenza kardijaka, għalhekk il-piż għandu jiġi sorveljat mill-viċin.

Ematoloġija

Kien hemm tnaqqis żgħir fil-medja ta' emoglobina (tnaqqis relattiv ta' 4 %) u ematokrita (tnaqqis relattiv ta' 4.1 %) waqt terapija b'pioglitazone, konsistenti ma' emodiluzzjoni. Tibdiliet simili deheru fi provi kkontrollati komparattivi b'pioglitazone f'pazjenti kkurati b'metformin (tnaqqis relattiv fl-emoglobina ta' 3-4 % u fl-ematokrita ta' 3.6-4.1 %).

Ipoglicemija

Pazjenti li qed jirċievu pioglitazone f'terapija orali doppja ma' sulphonylurea jista' jkun f'riskju ta' ipoglicemija relatat mad-doża, u jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża tas-sulphonylurea.

Disturbi fl-għajnejn

Rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' żvilupp jew irkadar ta' edima makulari diabetika bi tnaqqis fl-akutezza viżiva kienu irrappurtati b'thiazolidinediones, inkluż pioglitazone. Hafna minn dawn il-pazjenti rrappurtaw edima periferali fl-istess hin. Mhux ċar jekk hemmx assoċjazzjoni diretta bejn pioglitazone u l-edima makulari iżda it-tobba għandhom joqgħodu attenti għall-possibilità ta' edima makulari jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi fl-akutezza viżiva; għandha tiġi kkunsidrata referenza oftalmoloġika xierqa.

Kirurgija

Peress li Competact fih metgormin hydrochloride, dan għandu jitwaqqaf fi żmien il-kirurgija taħt anestezija ġenerali, spinali jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel

48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli.

L-ghotja ta' aġent ta' kuntrast jodinat

Ghoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Competact għandu jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immagni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5.

Sindromu tal-ovarji polikiċistiċi

Minhabba li ssahhah l-azzjoni ta' l-insulina, il-kura b'pioglitazone f'pazjenti bis-sindromu tal-ovarji polikiċistiċi tista' twassal għal bidu mill-ġdid tal-ovulazzjoni. Dawn il-pazjenti jistghu ikunu f'riskju ta' tqala. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tar-riskju ta' tqala u jekk il-pazjenta tixtieq tohrög tqila jew jekk ikun hemm tqala, il-kura għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.6).

Ohrajn

Kienet osservata zieda fl-inċidenza ta' fratturi fl-għadam fin-nisa f'analizi globali ta' reazzjonijiet avversi ta' fratturi fl-għadam miksuba minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati u doppju għomja (ara sezzjoni 4.8).

L-inċidenza ta' fratturi kkalkulata kienet ta' 1.9 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati b'pioglitazone u 1.1 fratturi kull 100 sena ta' pazjent f'nisa kkurati bi prodott ta' paragon. Iż-zieda osservata fir-riskju ta' fratturi għan-nisa f'dan id-dejtaset fuq pioglitazone għalhekk huwa ta' 0.8 fratturi kull 100 sena ta' pazjent ta' użu.

Xi studji epidemjoloġiċi ssuġġerew riskju akbar ta' ksur b'mod simili kemm fl-irġiel u n-nisa. Ir-riskju ta' fratturi għandu jiġi kkunsidrat fil-kura fit-tul ta' pazjenti kkurati b'pioglitazone (ara sezzjoni 4.8).

Pioglitazone għandu jintuża b'attenzjoni waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri (e.ż. gemfibrozil) jew indutturi (e.ż. rifampicin) taċ-ċitokromju P450 2C8. Il-kontroll glicemiku għandu jiġi sorveljat mill-viċin. Għandhom jiġu kkunsidrati aġġustament fid-doża ta' pioglitazone fil-firxa ta' dożaġġ rakkomandat jew bidliet fil-kura dijabetika (ara sezzjoni 4.5).

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'f'heles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni għal Competact. Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-informazzjoni disponibbli dwar is-sustanzi attivi individwali (pioglitazone u metformin).

Metformin

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Competact irid jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immaġni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-għdid u nstabt li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Tahlitiet li jehtieġu prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod hażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inklużi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretiki, speċjalment diuretiki *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' Competact, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

Prodotti mediċinali katijoniċi li huma eliminati permezz ta' tneħħija tubolari renali (eż. cimetidine) jistgħu jinteraġixxu ma' metformin billi jikkompetu għal sistemi komuni ta' trasport tubolari renali. Studju li twettaq f'seba' voluntiera normali u b'saħħithom wera li cimetidine, mogħti bħala 400 mg darbtejn kuljum, żied l-espożizzjoni sistemika ta' metformin (AUC) b'50 % u C_{max} b'81 %. Għalhekk, sorveljanza mill-qrib tal-kontroll glicemiku, aġġustament tad-doża fil-firxa ta' dożaġġ rakkomandata u bidliet fil-kura diabetika għandhom jiġu kkunsidrati meta l-prodotti mediċinali katijoniċi li jiġu eliminati permezz ta' tneħħija tubolari renali jingħataw fl-istess hin.

Pioglitazone

Huwa rrapportat li l-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għall-żieda ta' 3 darbiet fl-AUC ta' pioglitazone. Minhabba li hemm potenzjal ta' żieda fl-effetti avversi relatati mad-doża, jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' pioglitazone meta gemfibrozil jingħata fl-istess hin. Monitoraġġ mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4). Huwa rrapportat li l-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) twassal għal tnaqqis ta' 54 % fl-AUC ta' pioglitazone. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' pioglitazone tiżdied meta rifampicin jingħata fl-istess hin. Sorveljanza mill-viċin tal-kontroll glicemiku għandha tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.4).

Glukokortikojdi (mogħtija permezz ta' rotta sistemika u lokali), agonisti-beta-2, u diuretiki għandhom attività iperglicemika intrinsika. Il-pazjent għandu jiġi nfurmat u għandha ssir sorveljanza aktar ta' spiss tal-glukożju fi-demm, speċjalment fil-bidu tal-kura. Jekk hemm bżonn, id-doża tal-prodott mediċinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u meta jitwaqqaf.

Inibituri-ACE jistgħu jnaqqsu il-livelli ta' glukożju fid-demm. Jekk hemm bżonn, id-doża tal-prodott mediċinali anti-iperglicemiku għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u meta jitwaqqaf.

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott urew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett rilevanti la fuq il-farmakokinetika u l-anqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. Studji fil-bniedem jissuggerixxu li m'hemm l-ebda induzzjoni taċ-ċitokromju prinċipali induċibbli P450, 1A, 2C8/9 u 3A4. Studji *in vitro* wrew li m'hemm l-ebda induzzjoni ta' l-ebda sottotip ta' ċitokromju P450. Mhumix mistennija interazzjonijiet ma' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi, eż. kontraċettivi orali, cyclosporin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, u inibituri ta' HMGCoA reductase.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Għal Competact m'hemmx dejta klinika jew preklinika dwar l-użu waqt it-tqala jew treddigh.

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal / Kontraċezzjoni f'irġiel u nisa

Competact mhux irrakkomandat f'nisa li jistgħu jinqabdu tqal li mhumiex qed jużaw kontraċezzjoni. Jekk pazjenta tixtieq tinqabad tqila, il-kura bil-Competact għandha titwaqqaf.

Tqala

Riskju relatat ma' pioglitazone

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' pioglitazone f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali ma wrewx effetti teratoġeniċi iżda wrew effetti tossiku fuq il-fetu relatat mal-azzjoni farmakoloġika (ara sezzjoni 5.3).

Riskju relatat ma' metformin

Studji fuq l-annimali ma wrewx effetti teratoġeniċi. Provi kliniċi żgħar ma wrewx li metformin għandu effetti malformattivi.

Competact m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk issehh tqala, kura b'Competact għandha titwaqqaf.

Treddigh

Intwera li kemm pioglitazone kif ukoll metformin huma preżenti fil-halib ta' firien li qed iredgħu. Mhux magħruf jekk treddigh iwassalx għal espożizzjoni tat-tarbija għall-prodott mediċinali. Għalhekk Competact m'għandux jingħata lill-nisa li qed iredgħu (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Ma kien hemm l-ebda effett fuq kopulazzjoni, thabbil jew fl-indiċi ta' fertilità fi studji ta' fertilità bil-pioglitazone fuq l-annimali.

Il-fertilità fil-ferien maskili jew femminili ma kienitx effettwata bil-metformin meta ingħatat f'dozi għolja sa 600 mg/kg/jum, li hi bejn wiehded u iehor tliet darbiet tad-doża massima ta' kuljum fl-umani rrakkomandata bbażata fuq tqabbil tal-erja superficje tal-ġisem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Competact m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu l-pazjenti li jgarrbu disturbi vizivi għandhom ikunu kawti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Twettqu provi kliniċi kemm b'pilloli Competact kif ukoll bi pioglitazone u metformin mogħtija fl-istess waqt (ara Sezzjoni 5.1). Fil-bidu tal-kura jista' jkun hemm uġigh addominali, dijarea, nuqqas t'aptit, dardir u rimettar, dawn ir-reazzjonijiet huma komuni ħafna imma normalment jintemmu b'mod spontanju fil-biċċa l-kbira ta' każijiet. Aċidożi lattika hi reazzjoni serja li tista' ssehh b'mod rari ħafna ($< 1/10,000$) (ara sezzjoni 4.4) u reazzjonijiet ohra bħal fratturi tal-għadam, zieda fil-piż u edima jistgħu jseħhu b'mod komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) (ara sezzjoni 4.4).

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fi studji doppju għomja u esperjenza ta' wara l-kummerċ huma mnizzla hawn taht bis-sistema ta' terminu MedDRA ppreferut permezz tas-sistema tal-klassifika tal-organi u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull klassi tas-sistemi

u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont il-frekwenza, bl-aktar frekwenti l-ewwel, segwit minn kemm huma serji, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Reazzjonijiet avversi	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
	Pioglitazone	Metformin	Competact
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq	komuni		komuni
sinusite	mhux komuni		mhux komuni
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			
kanċer tal-bużżieqa tal-awrina	mhux komuni		mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
anemija			komuni
Disturbi fis-sistema immuni			
sensittività eċċessiva u reazzjonijiet allergiċi ¹	mhux maghruf		mhux maghruf
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
nuqqas ta' assorbiment tal-Vitamina B12 ²		rari hafna	rari hafna
aċidożi lattika		rari hafna	rari hafna
Disturbi fis-sistema nervuża			
ipoesteżija	komuni		komuni
insonnja	mhux komuni		mhux komuni
uġigh ta' ras			komuni
disturbi fit-togħma		komuni	komuni
Disturbi fl-ghajnejn			
disturbi viżivi ³	komuni		komuni
edima makulari	mhux maghruf		mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali⁴			
uġigh addominali		komuni hafna	komuni hafna
dijarea		komuni hafna	komuni hafna
gass			mhux komuni
nuqqas t'aptit		komuni hafna	komuni hafna
dardir		komuni hafna	komuni hafna
rimettar		komuni hafna	komuni hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
epatite ⁵		mhux maghruf	mhux maghruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
eritima		rari hafna	rari hafna
prurite		rari hafna	rari hafna
urtikarja		rari hafna	rari hafna
Disturbi muskolu-skeletrali u tat-tessuti konnettivi			
ksur ta' għadam ⁶	komuni		komuni
artralġja			komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			
ematurja			komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			
disfunzjoni erettile			komuni

Reazzjonijiet avversi	Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
edima ⁷			komuni
Investigazzjonijiet			
zieda fil-piż ⁸	komuni		komuni
zieda fl-aminotrasferasi alanine ⁹	mhux magħruf		mhux magħruf
anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ⁵		mhux magħruf	mhux magħruf

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

¹Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva f'pazjenti kkurati b'pioglitazone kienu rrapportati wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, angjoedima u urtikarja.

²Kura fit-tul ta' metformin ġiet assoċjata b'tnaqqis fl-assorbiment ta' vitamina B12 bi tnaqqis tal-livelli fis-serum. Jekk pazjent ikollu anemija megaloplastika, huwa rakkomandat li kondizzjoni bħal din tiġi kkunsidrata.

³Disturbi viżivi ġew irrappurtati l-aktar fil-bidu tal-kura u huma relatati ma' tibdiliet fiż-żokkor fid-demmi minhabba alterazzjoni temporanja fi stat ta' nefha u fl-indiċi refrattiv tal-lenti.

⁴Disturbi gastro-intestinali jsseħhu l-aktar waqt il-bidu tat-terapija u f'hafna każijiet jiġu riżolti spontanement.

⁵Rapporti iżolati: Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied jew epatite li jiġu riżolti mal-waqfien ta' metformin.

⁶Twettqet analiżi ta' tagħrif migbur ta' rapporti ta' reazzjonijiet avversi ta' fratturi tal-għadam minn provi kliniċi każwali, ikkontrollati b'paragun, u doppju għomja f'aktar minn 8,100 pazjent fil-gruppi kkurati b'pioglitazone u 7,400 pazjent fil-gruppi kkurati bi prodott paragun li damu sa 3.5 snin. Kienet osservata rata akbar ta' fratturi tal-għadam f'nisa li kienu qed jiehdu pioglitazone (2.6 %) meta mqabbla mal-paragun (1.7 %). Ma kienux osservati żidiet fir-rati ta' fratturi fl-irġiel kkurati b'pioglitazone (1.3 %) meta mqabbel mal-prodott ta' paragun (1.5 %). Fl-istudju PROactive ta' 3.5 snin, 44/870 (5.1 %; ksur 1.0 għal kull 100 sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati b'pioglitazone kellhom esperjenza ta' fratturi meta mqabbel ma' 23/905 (2.5 %; 0.5 ksur għal kull mitt sena ta' pazjent) tal-pazjenti nisa kkurati bi prodott paragun. Ir-riskju eċċessiv osservat ta' ksur għal nisa fuq pioglitazone f'dan l-istudju huwa għalhekk 0.5 ksur għal kull 100 sena ta' użu. Ma kienetx osservata zieda fir-rata ta' fratturi f'irġiel ikkurati b'pioglitazone (1.7 %) meta mqabbla ma' prodott paragun (2.1 %). Wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat ksur fl-għadam kemm f'pazjenti rġiel kif ukoll f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 4.4).

⁷Fi provi attivi kkontrollati ta' paragun, edima kienet irrappurtata f'6.3 % tal-pazjenti kkurati b'metformin u pioglitazone, filwaqt li ż-zieda ta' sulphonylurea ma' kura b'metformin wasslet għall-edima f'2.2 % tal-pazjenti. Ir-rapporti ta' edima ġeneralment kienu hfief għal moderati u normalment ma kienux jinhtieġu l-waqfien tal-kura.

⁸Fi provi attivi kkontrollati ta' paragun, iż-żieda medja fil-piż bi pioglitazone mogħti bħala monoterapija kienet ta' 2-3 kg fuq medda ta' sena. Fi provi ta' tahlita, pioglitazone mizjud ma' metformin wassal għall-żieda medja fil-piż fuq medda ta' sena ta' 1.5 kg.

⁹Fi provi kliniċi b'pioglitazone l-inċidenza ta' elevazzjonijiet ta' ALT aktar minn tlett darbiet l-oġhla limitu tan-normal kienet daqs il-placebo iżda inqas minn dik li dehret fil-gruppi ta' paragun b'metformin jew b'sulphonylurea. Livelli medji tal-enżimi tal-fwied naqsu b'kura b'pioglitazone.

Fi provi kliniċi kkontrollati, l-inċidenza ta' rapporti ta' insuffiċjenza tal-qalb b'kura b'pioglitazone kienet l-istess bhall-gruppi ta' kura bil-placebo, metformin u sulphonylurea, iżda kienet miżjuda meta wżata f'terapija kombinata ma' linsulina. Fi studju dwar l-effett ta' pazjenti b'marda makrovaskulari eżistenti minn qabel, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb serja kienet 1.6 % oghla b'pioglitazone milli bil-placebo, meta miżjud ma' terapija li kienet tinkludi l-insulina. Madankollu, dan ma wassalx għal zieda fil-mortalità f'dan l-istudju. F'dan l-istudju f'pazjenti li qed jirċievu pioglitazone u l-insulina, kien osservat persentaġġ oghla ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti li għandhom ≥ 65 sena meta mqabbla ma' dawk iżgħar minn 65 sena (9.7 % meta mqabbla ma' 4.0 %). F'pazjenti fuq l-insulina mingħajr pioglitazone l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb kienet 8.2 % f'dawk ≥ 65 sena meta mqabbla ma' 4.0 % f'pazjenti li għandhom inqas minn 65 sena. Insuffiċjenza tal-qalb kienet irrappurtata bl-użu ta' pioglitazone wara t-tqeghid fis-suq, u b'mod aktar frekwenti meta pioglitazone intuża flimkien ma' l-insulina jew f'pazjenti b'passat ta' insuffiċjenza kardijaka (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi, pazjenti ħadu pioglitazone f'doża aktar mill-ghola doża rakkomandata ta' 45 mg kuljum. Id-doża massima rrappurtata ta' 120 mg/kuljum għal erbat ijiem, u wara 180 mg/kuljum għal sebat ijiem ma kienet assoċjat ma' l-ebda sintomi.

Doża eċċessiva għolja ta' metformin (jew riskji diġà eżistenti ta' aċidożi lattika) tista' twassal għal aċidożi lattika li hija emergenza medika u għandha tiġi kkurata fl-isptar.

L-aktar metodu effettiv biex tneħhi laktat u metformin hija bl-omodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jittiehdu fid-dijabete, taħlitiet ta' mediċini orali li jibaxxu ż-żokkor fid-demm; Kodiċi ATC: A10BD05.

Competact jikkombina żewġ sustanzi attivi anti-ipergliċemiċi b'mekkaniżmi t'azzjoni li jikkomplimentaw lil xulxin biex itejbu l-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2: pioglitazone, membru tal-klassi thiazolidinedione u metformin idrokloridu, membru tal-klassi biguanide. Thiazolidinediones jaħdmu primarjament billi jnaqqsu r-reżistenza għall-insulina u biguanides jaħdmu primarjament billi jnaqqsu l-produzzjoni endoġena epatika ta' glukożju.

Taħlita ta' pioglitazone u metformin

Il-pillola b'doża kombinata fissa ta' pioglitazone 15 mg/metformin 850 mg BID (N = 201), pioglitazone 15 mg BID (N = 189), u metformin 850 mg BID (N = 210) kienu evalwati fi studju każwali doppju aghmi, u b'grupp parallelu, f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 b'medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 9.5 %. Prodotti mediċinali kontra d-dijabete mehuda qabel kienu mwaqqfa għal 12-il ġimgħa qabel il-kejl fil-linja bażi. Wara 24 ġimgħa ta' kura, il-mira primarja tal-bidla medja mil-linja bażi f'HbA_{1c} kienet -1.83 % fil-grupp ta' taħlita kontra -0.96 % fil-grupp ta' pioglitazone ($p < 0.0001$) u -0.99 % fil-grupp ta' metformin ($p < 0.0001$).

Il-profil ta' sigurtà osservat f'dan l-istudju irrifletta r-reazzjonijiet avversi magħrufa osservati bil-prodotti individwali u ma ssuġġerix problemi godda ta' sigurtà.

Pioglitazone

L-effetti ta' pioglitazone jistghu jkunu medjati minn tnaqqis fir-reżistenza għall-insulina. Pioglitazone jidher li jahdem permezz ta' attivazzjoni ta' riċetturi nukleari speċifiċi (proliferatur ta' peroxisome ta' riċettur gamma attiv) li jwassal għal żieda fis-sensittività għall-insulina tal-fwied, xaham u ċelloli tal-muskoli skeletrali fl-annimali. Kura b'pioglitazone intweriet li tnaqqas il-produzzjoni ta' glukozju mill-fwied u żżid it-tnehhija periferali ta' glukozju f'każ ta' reżistenza għall-insulina.

Kontroll glicemiku waqt is-sawm jew wara l-ikel jitjieb f'pazjenti b'diabetes mellitus tat-tip 2. Il-kontroll glicemiku mtejjeb huwa assoċjat ma' tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-insulina fil-plażma kemm waqt is-sawm kif ukoll wara l-ikel. Prova klinika ta' pioglitazone vs. gliclazide bħala monoterapija giet estiża għal sentejn sabiex jiġi studjat il-hin sal-falliment tal-kura (definit bħala d-dehra ta' $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ wara l-ewwel sitt xhur ta' terapija). Analizi Kaplan-Meier wriet hin iqsar għall-falliment tal-kura f'pazjenti kkurati b'gliclazide, meta mqabbla ma' pioglitazone. Wara sentejn, il-kontroll glicemiku (iddefinit bħala $HbA_{1c} < 8.0\%$) inżamm f'69% tal-pazjenti kkurati b'pioglitazone, meta mqabbla ma' 50% tal-pazjenti fuq gliclazide. Fi studju ta' sentejn b'terapija kombinata li qabbel pioglitazone ma' gliclazide meta mizjuda ma' metformin, il-kontroll glicemiku mkejjejl bħala it-tibdil medju mill-linja bażika ta' HbA_{1c} kien simili bejn il-gruppi ta' kura wara l-ewwel sena. Ir-rata ta' deterjorazzjoni ta' HbA_{1c} waqt it-tieni sena kienet inqas b'pioglitazone milli b'gliclazide.

Fi prova kkontrollata bil-placebo, pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat minkejja perjodu ta' tliet xhur ta' ottimizzazzjoni bl-insulina kienu każwali għal pioglitazone jew placebo għal 12-il xahar. Pazjenti li kienu qed jirċievu pioglitazone kellhom tnaqqis medju f' HbA_{1c} ta' 0.45% meta mqabbel ma dawk li komplew b'insulina waħedha, u tnaqqis fid-doża ta' l-insulina fil-grupp ikkurat b'pioglitazone.

Analizi HOMA juri li pioglitazone itejjeb il-funzjoni taċ-ċellola beta kif ukoll iżid is-sensittività għall-insulina. Studji kliniċi ta' sentejn urew żamma ta' dan l-effett.

Fi provi kliniċi ta' sena, pioglitazone b'mod konsistenti wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fil-proporzjon ta' albumin/kreatinina meta mqabbel mal-linja bażika.

L-effett ta' pioglitazone (45 mg monoterapija vs. placebo) kien studjat fi prova żgħira ta' 18-il ġimgha f'pazjenti bid-diabetes tat-tip 2. Pioglitazone kien assoċjat ma' żieda sinifikanti fil-piż. Xaham fil-vixxri naqas b'mod sinifikanti, filwaqt li kien hemm żieda fil-massa ta' xaham ekstra-addominali. Tibdiliet simili fid-distribuzzjoni tax-xaham fil-ġisem b'pioglitazone saru flimkien ma' titjib fis-sensittività għall-insulina. Fil-biċċa l-kbira tal-provi kliniċi, kienu osservati tnaqqis fit-trigliceridi totali fil-plażma u fl-aċidi grassi ħielsa, u żieda fil-livelli ta' HDL-kolesterol meta mqabbel mal-placebo, b'żiediet żgħar, iżda mhux ta' rilevanza klinika fil-livelli ta' LDL-kolesterol. Fi provi kliniċi li damu sa sentejn, pioglitazone naqqas it-trigliceridi totali fil-plażma u l-aċidi grassi ħielsa, u zied l-livelli ta' HDL kolesterol, meta mqabbel mal-placebo, metformin jew gliclazide. Pioglitazone ma wassalx għall-żieda statistikament sinifikanti fil-livell ta' LDL kolesterol meta mqabbel mal-placebo, filwaqt li tnaqqis kien osservat b'metformin u gliclazide. Fi studju ta' 20 ġimgha, minbarra li naqqas it-trigliceridi waqt is-sawm, pioglitazone naqqas l-ipertrigliceridemija wara l-ikel permezz ta' effett kemm fuq it-trigliceridi assorbiti kif ukoll fuq dawk prodotti mill-fwied. Dawn l-effetti kienu indipendenti mill-effetti ta' pioglitazone fuq il-glicemija u kienu differenti b'mod statistikament sinifikanti minn dawk ta' glibenclamide.

Fi PROactive, studju dwar l-effett kardjovaskulari, 5,238 pazjent b'diabetes mellitus tat-tip 2 u b'marda makrovaskulari maġġuri eżistenti minn qabel kienu każwali għal pioglitazone jew placebo flimkien ma' terapija antidijabetika u kardjovaskulari eżistenti, sa 3.5 snin. Il-popolazzjoni ta' studju kellha età medja ta' 62 sena; it-tul medju ta' diabetes kien 9.5 sena. Madwar terz tal-pazjenti kienu qed jirċievu insulina flimkien ma' metformin u/jew sulphonylurea. Biex ikunu eliġibbli, pazjenti kellu jkollhom wiehed jew aktar minn dawn li ġejjin: infart mijokardjaku, puplesija, intervent kardjaku perkutanju jew bypass graft tal-arterja koronarja, sindrome koronarju akut, marda ta' l-arterji

koronarji, jew marda ostruttiva ta' l-arterji periferali. Kwazi nofs il-pazjenti kellhom infart mijokardijaku minn qabel u madwar 20 % kellhom puplesija minn qabel. Madwar nofs il-popolazzjoni ta' l-istudju kellhom minn ta' l-inqas żewġ kriterji ta' dhul ta' passat kardjovaskulari. Kwazi l-individwi kollha (95 %) kienu qed jirċievu prodotti mediċinali kardjovaskulari (imblokkaturi tar-riċetturi beta, inibituri ACE, antagonisti ta' angiotensin II, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, nitrati, diuretici, acetylsalicylic acid, statins, fibrates).

Għalkemm l-istudju falla rigward il-mira primarja tiegħu, li kienet komposta minn mortalità tal-kawżi kollha, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija, sindrome koronarju akut, amputazzjoni maġġuri tas-sieq, vaskularizzazzjoni koronarja mill-ġdid u vaskularizzazzjoni tas-sieq mill-ġdid, ir-riżultati jissuggerixxu li ma hemm l-ebda riskji kardjovaskulari fit-tul dwar l-użu ta' pioglitazone. Izda, l-inċidenza ta' edima, zieda fil-piż u insuffiċjenza tal-qalb kienet miżjuda. Ma kienet osservata l-ebda zieda fil-mortalità kkawżata minn insuffiċjenza tal-qalb.

Metformin

Metformin huwa biguanide b'effetti anti-iperglicemiċi, li jnaqqas kemm il-glukożju basali fil-plażma kif ukoll dak ta' wara l-ikel. Huwa ma jstimolax it-tnixxija ta' l-insulina u għalhekk ma jipproduċix ipoglicemija.

Metformin jista' jaħdem permezz ta' tliet mekkanizmi:

- billi jnaqqas il-produzzjoni ta' glukożju epatiku billi jinibixxi glukoneoġenesi u glikoġenolisi
- fil-muskolu, billi jżid bi ftit is-sensittività għall-insulina, itejjeb il-għbir u l-utilizzazzjoni periferika ta' glukożju
- billi jittardja l-assorbiment intestinali ta' glukożju.

Metformin jstimola s-sintesi intracellolari ta' glycogen billi jaħdem fuq glycogen synthase. Metformin iżid il-kapaċità ta' trasport ta' tipi speċifiċi ta' trasportaturi tal-membrana ta' glukożju (GLUT-1 u GLUT-4).

Fil-bnedmin, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tal-lipidi. Dan intwera f'dożi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati ta' tul ta' żmien medju jew twil: metformin naqqas il-livelli ta' kolesterol totali, LDLc u triglyceride.

L-istudju prospettiv każwali (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll intensiv ta' glukożju fid-demm f'dijabete mellitus tat-tip 2. Analizi tar-riżultati f'pazjenti b'piż tqil żejjed kkurati b'metformin wara falliment ta' dieta waħedha wera:

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kull kumplikazzjoni relatata ma' dijabete fil-grupp b'metformin (29.8 episodju/1,000 pazjent-snin) kontra l-grupp b'dieta biss (43.3 episodju/1,000 pazjent-snin), $p = 0.0023$, u kontra l-gruppi ta' monoterapija b'sulphonylurea u b'insulina kombinati (40.1 episodju/1,000 pazjent-snin), $p = 0.0034$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kull mortalità relatata ma' dijabete: metformin 7.5 episodji/1,000 pazjent-snin, dieta biss 12.7 episodji/1,000 pazjent-snin, $p = 0.017$
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità globali: metformin 13.5 episodji/1,000 pazjent-snin kontra dieta biss 20.6 episodji/1,000 pazjent-snin, ($p = 0.011$), u kontra l-gruppi ta' monoterapija b'sulphonylurea u b'insulina kombinati, 18.9 episodji/1,000 pazjent-snin ($p = 0.021$)
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardiku: metformin 11 episodji/1,000 pazjent-snin, dieta biss 18 avveniment/1,000 pazjent-snin, ($p = 0.01$)

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Competact f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'dijabete mellitus ta' tip 2. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Competact

Studji ta' bijoekwivalenza f'voluntiera b'saħħithom urew li Competact huwa bijoekwivalenti għall għotja ta' pioglitazone u metformin mogħtija bħala pilloli separati.

L-ikel ma kellu l-ebda effett fuq l-AUC u C_{max} ta' pioglitazone meta Competact ingħata lil voluntiera b'saħħithom. Izda, fil-każ ta' metformin, l-medja ta' AUC u C_{max} kienu inqas (13 % u 28 % rispettivament) wara l-ikel. T_{max} kien ittardjat bl-ikel b'madwar 1.9 h għal pioglitazone u 0.8 h għal metformin.

Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu il-proprietajiet farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali Competact.

Pioglitazone

Assorbiment

Wara għotja mill-halq, pioglitazone jiġi assorbit malajr, u l-ghola konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul normalment jintlaħqu sagħtejn wara l-ghotja. Żieda proporzjonali fil konċentrazzjoni fil-plażma kienet osservata f'dozi minn 2-60 mg. Stat stabbli jintlaħaq wara erba' sa sebat ijiem ta' dożaġġ. Dożaġġ ripetut ma jwassalx f'akkumulazzjoni tal-medicina jew tal-metaboliti. L-assorbiment mhux influwenzat mit-tehid ta' ikel. Il-bijodisponibilità assoluta hija aktar minn 80 %.

Distribuzzjoni

Il-volum stmat ta' distribuzzjoni fil-bnedmin huwa ta' 0.25 L/kg.

Pioglitazone u l-metaboliti attivi kollha huma marbuta b'mod estensiv mal-proteini fil-plażma (> 99 %).

Bijotrasformazzjoni

Pioglitazone jgħaddi minn metabolizmu epatiku estensiv permezz ta' idroksilazzjoni tal-gruppi ta' aliphatic methylene. Dan isir primarjament permezz taċ-ċitokromju P450 2C8, għalkemm isoformi oħra jistgħu jkunu nvoluti f'ammont inqas. Tlieta mis-sitt metaboliti identifikati huma attivi (M-II, M-III, u M-IV). Meta l-attività, konċentrazzjonijiet u twaħħil mal-proteini jittieħdu f'konsiderazzjoni, pioglitazone u l-metabolita M-III ikkontribwew l-istess għall-effikaċja. Fuq din il-bażi, il-kontribut ta' M-IV għall-effikaċja huwa madwar tliet-darbiet dik ta' pioglitazone, filwaqt li l-effikaċja relattiva ta' M-II hija minima.

Studji *in vitro* ma wrew l-ebda evidenza li pioglitazone jinibixxi xi sottotip taċ-ċitokromju P450. M'hemm l-ebda induzzjoni tal-isożimi prinċipali ta' P450 induċibbli 1A, 2C8/9, u 3A4 fil-bniedem.

Studji dwar interazzjoni wrew li pioglitazone m'għandu l-ebda effett rilevanti la fuq il-farmakokinetika u lanqas fuq il-farmakodinamika ta' digoxin, warfarin, phenprocoumon u metformin. L-ghotja ta' pioglitazone flimkien ma' gemfibrozil (inibitur taċ-ċitokromju P450 2C8) jew ma' rifampicin (induttur taċ-ċitokromju P450 2C8) huwa rrapportat li jżid jew inaqqas, rispettivament, il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' pioglitazone (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Wara għotja ta' pioglitazone radjutikkettjat mill-halq lill-bniedem, it-tikkettjar miġbur kien l-aktar fil-hmieġ (55 %) u f'ammont inqas fl-awrina (45 %). Fl-annimali, jista' jiġi osservat ammont żgħir biss ta' pioglitazone mhux mibdul fl-awrina jew fil-hmieġ. Il-half-life medja ta' eliminazzjoni mill-plażma ta' pioglitazone mhux mibdul fil-bniedem hija 5 sa 6 sigħat u għall-metaboliti attivi kollha tiegħu, 16 sa 23 siegħa.

Anzjani

Il-farmakokinetika fi stat stabbli ta' pazjenti b'eta' ta' 65 sena jew aktar hija simili ghal dik ta' pazjenti żgħar.

Pazjenti b'indeboliment renali

F'pazjenti b'indeboliment renali, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' pioglitazone u l-metaboliti tiegħu huma inqas minn dawk li dehru f'soġġetti b'funzjoni renali normali, iżda t-tnehhija mill-ħalq tas-sustanza originali hija simili. Għalhekk il-konċentrazzjoni ta' pioglitazone ħieles (mhux marbut) baqgħet ma nbidlitx.

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Il-konċentrazzjoni totali fil-plażma ta' pioglitazone ma nbidlitx, iżda b'volum ta' distribuzzjoni miżjud. Tnehhija intrinsika hija għalhekk imnaqqa, flimkien ma' porzjon ikbar ta' pioglitazone mhux marbut.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, t_{max} tintlaħaq f'2.5 siegħa. Il-bijodisponibilità assoluta ta' pillola ta' 500 mg metformin hija ta' madwar 50-60 % f'persuni b'saħħithom. Wara doża orali, il-frazzjoni mhux assorbita miġbura mill-ħmieġ kienet ta' 20-30 %.

Wara għotja orali, assorbiment ta' metformin huwa saturabbli u mhux komplut. Huwa meqjus li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin mhix linejari. F'doži u programmi ta' dożaġġ normali ta' metformin, konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat stabbli jintlaħqu f'madwar 24-48 siegħa u ġeneralment huma inqas minn 1 µg/mL. Fi provi kliniċi kkontrollati, il-livelli massimi fil-plażma ta' metformin (C_{max}) ma qabżux 4 µg/mL, lanqas fl-ghola doži.

L-ikel inaqqas il-kwantità u jittardja kemmxejn l-assorbiment ta' metformin. Wara għotja ta' doża ta' 850 mg, kienu osservati tnaqqis ta' 40 % fl-ghola konċentrazzjoni fil-plażma, tnaqqis ta' 25 % fl-AUC u dewmien b'35 min sal-hin beix tintlaħaq l-ghola konċentrazzjoni fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhix magħrufa.

Distribuzzjoni

Twahhil mal-proteini fil-plażma hija ftit li xejn. Metformin jitqassam fl-eritroċiti. L-ghola kwantità fid-demm hija inqas minn dik fil-plażma u tidher madwar fl-istess hin. Iċ-ċelloli homor tad-demm jirrappreżentaw wisq probabbli kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-medja ta' V_d varjat bejn 63-276 L.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa mhux mibdul fl-awrina. Ma ġewx identifikati metaboliti fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

Tnehhija renali ta' metformin hija > 400 mL/min, u b'hekk tindika li metformin jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tnehhija tubolari. Wara doża orali, il-half-life evidenti ta' eliminazzjoni terminali hija ta' madwar 6.5 siegħa. Meta jkun hemm indeboliment tal-funzjoni renali, tnehhija renali tonqos f'proporzjon ma' dik ta' kreatinina u b'hekk il-half-life ta' eliminazzjoni titwal, u twassal għall-livelli għola ta' metformin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji fuq l-annimali bil-prodotti kombinati Competact. It-tagħrif li ġej huma sejbiet minn studji li twettqu b'pioglitazone jew metformin għalihom.

Pioglitazone

Fi studji dwar l-effett tossiku, l-espansjoni tal-volum tal-plażma permezz ta' emodiluzzjoni, anemija u ipertrofija kardijaka eċċentrika reversibbli kienet apparenti b'mod konsistenti wara dożaġġ ripetut-fil ġrieden, firien, klieb u xadini. Kienet osservata wkoll żieda fid-depożizzjoni u l-infiltrazzjoni tax-xaham. Dawn is-sejbiet kienu osservati fi speċi differenti b'koncentrazzjonijiet fil-plażma ≤ 4 darbiet l-espożizzjoni klinika. Restrizzjoni fit-tkabbir tal-fetu kienet apparenti fi studji fl-annimali b'pioglitazone. Dan kien attribwit lill-azzjoni ta' pioglitazone li tnaqqas l-iperinsulinemija fl-omm u liż-żieda fir-reżistenza għall-insulina li ssehh waqt it-tqala, li b'hekk inaqqsu d-disponibilità ta' substrati metabolici għat-tkabbir tal-fetu.

Pioglitazone ma kellux potenzjal ġenotossiku f'sensiela kompluta ta' analiżi ġenotossika *in vivo* u *in vitro*. Żieda fl-inċidenza ta' iperplażja (rġiel u nisa) u ta' tumuri (rġiel) fl-epitilju tal-bużżieqa tal-awrina kienet apparenti fil-ferien ikkurati b'pioglitazone sa sentejn.

Il-formazzjoni u l-preżenza ta' kalkuli fis-sistema urinarka b'irritazzjoni sussegwenti u iperplażja gie postulat bħala l-bażi mekkanistiku għar-rispons tumuroġeniku osservat fil-ferien irġiel. Studju mekkanistiku ta' 24 xahar fil-firien irġiel wera' li l-amministrazzjoni ta' pioglitazone rriżulta f'inċidenza akbar ta' bidliet iperplażji fil-bużżieqa tal-awrina. Dieta ta' aċidifikazzjoni naqset b'mod sinifikanti iżda ma nehhitx l-inċidenza ta' tumuri. Il-preżenza ta' mikrokristalli hraxet ir-rispons iperplastiku imma ma kienx meqjus bħala l-kawża primarja ta' bidliet iperplażji. Ir-rilevanza għall-bniedem tas-sejbiet tumuroġenici fil-far raġel ma tistax tiġi eskluża.

Fl-ebda sess ma kien hemm rispons tumuroġeniku fil-ġrieden. Fil-klieb jew xadini kkurati bil-pioglitazone sa 12-il xahar ma dehrinx iperplażja tal-bużżieqa tal-awrina.

F'mudell tal-annimali ta' adenomatous polyposis familjali (FAP), kura b'żewġ thiazolidinediones oħra ziedet il-multipliċità tat-tumuri fil-musrana. Ir-rilevanza ta' din is-sejba mhix magħrufa.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mikrokristallina ċellulosi
Povidone (K30)
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Ipromellosi
Macrogol 8000
Talc
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kondizzjoni speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju.

Pakketti ta' 56, 112.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/354/005

EU/1/06/354/010

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28/07/2006

Data tal-aħħar tiġdid: 25/04/2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
FUQ IS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
L-Irlanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI FUQ IS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tigi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (BIL-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Competact 15 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

pioglitazone/metformin idrokloridu

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 15 mg pioglitazone (bhala idrokloridu) u 850 mg metformin idrokloridu.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

56 pillola

112 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Competact 15 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**FOLJA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Pilloli Competact 15 mg/850 mg

pioglitazone/metformin idrokloridu

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN**GHAL PAKKETTI B'KALENDARJU:**

Folja b'7 pilloli Folja b'14-il pillola

T	T 1	T 2
TL	TL 1	TL 2
E	E 1	E 2
H	H 1	H 2
G	G 1	G 2
S	S 1	S 2
H	H 1	H 2

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Competact 15 mg/850 mg pilloli miksija b'rita pioglitazone/metformin idrokloridu

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Competact u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Competact
3. Kif għandek tiehu Competact
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Competact
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Competact u għalxiex jintuza

Competact fih pioglitazon u metformin. Huwa medicina anti-dijabetika wżata fl'adulti biex tikkura dijabete mellitus tat-tip 2 (mhux dipendenti mill-insulina) meta kura bil-metformin biss mhux suffiċjenti. Din dijabete tat-tip 2 ġeneralment tiżviluppa fi stat adult b'mod partikolari minhabba li l-persuna tkun ta' piż tqil iżżejjed u fil-każ fejn il-ġisem jew ma jipproduċiex biżżejjed insulina (l-ormoni li tikkontrolla il-livelli taz-zokkor), jew li effettivament ma tistax tuża l-insulina li tipproduċi. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk Competact qed jahdem 3 sa 6 xhur wara li tibda tiehdu.

Competact jgħinu jikkontrollaw il-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek meta jkollok dijabete tat-tip 2 billi jgħinu lill-ġismek jagħmel użu aħjar mill-insulina li qed jipproduċi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Competact

Tiħux Competact

- jekk inti allergiku għal pioglitazone, metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb, jew kellek insuffiċjenza tal-qalb fil-passat.
- jekk dan l-aħhar kellek attack tal-qalb, għandek problemi severi fiċ-ċirkolazzjoni inkluż xokk, jew diffikultajiet biex tiehu n-nifs.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk tixrob wisq alkoħol (kemm kuljum kif ukoll darba kull tant).
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'pereżempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, acidozi lattika (ara s-sezzjoni "Riskju ta' acidozi lattika") jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejtna 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu wġiġħ fl-istonku, teħid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riħa ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk għandek jew qatt kellek kanċer tal-bużżieqa.
- jekk għandek demm fl-awrina tiegħek li t-tabib tiegħek ma vverifikax.

- jekk għandek funzjoni tal-kliewi imnaqqsa b'mod sever.
- jekk għandek infezzjoni severa jew int deidratat.
- jekk ha tiehu ċertu tip ta' X-ray b'kulur li jiġi njetat, kellem lit-tabib tiegħek għax ikollok bżonn twaqqaf tiehu Competact għal ċertu perjodu ta' żmien qabel u wara l-eżami.
- jekk inti qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Competact (ara wkoll sezzjoni 4)

- jekk għandek problema b'qalb. Xi pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 għal żmien twil u b'mard tal-qalb jew aċċessjoni minn qabel li kienu kkurati b'pioglitazone u insulina kellhom żvilupp ta' insuffiċjenza tal-qalb. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sinjali ta' insuffiċjenza tal-qalb bħal qtugħ ta' nifs mhux tas-soltu jew żieda f'daqqa fil-piż jew nefha lokalizzata (edima).
- jekk inti żżomm l-ilma (żamma ta' fluwidu) jew ikollok problemi ta' insuffiċjenza tal-qalb, b'mod partikulari jekk għandek l'fuq minn 75 sena. Jekk tiehu mediċini anti-infjammatorji li jistgħu wkoll jikkawżaw retenzjoni ta' fluwidu u nefha, inti trid ukoll tgħid lit-tabib tiegħek.
- jekk għandek tip speċjali ta' marda dijabetika tal-ghajn msejja edima makulari (nefha tal-parti ta' wara tal-ghajn), kellem lit-tabib tiegħek jekk tinduna b'xi bidla fil-vista tiegħek.
- jekk għandek ċisti fl-ovarji tiegħek (sindromu tal-ovarji policistiċi). Jista' jkun hemm possibbiltà akbar li inti tohroġ tqila minhabba li jista' jerga jkollok ovulazzjoni meta tiehu Competact. Jekk dan japplika għalik, uża kontraċezzjoni xierqa biex tevita il-possibbiltà ta' tqala mhux ippjanata.
- jekk għandek problema fil-fwied. Qabel ma tibda tiehu Competact jittiehed kampjun tad-demmi biex jiġi iċċekkjat il-funzjoni tal-fwied tiegħek. Dan il-kontroll jista' jkun ripetut f'intervalli. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sintomi li jimplikaw xi problema fil-fwied tiegħek (bħal hass hażin mingħajr raġuni, rimettar, uġiġh fl-istonku, ghejja, nuqqas t'aptit u/jew awrina skura) peress li għandu jiġi eżaminat il-funzjoni tal-fwied tiegħek.

Inti jista' jkollok ukoll tnaqqis fl-ghadd tad-demmi (anemija).

Riskju ta' aċidożi lattika

Competact jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjah aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jahdmu sew. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkohol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih għal aktar istruzzjonijiet jekk:

- Inti magħruf li tbat minn marda li tintiret ġenetikament li taffettwa l-mitokondrija (ilkomponenti li jipproduċu l-enerġija ġewwa ċ-ċelluli) bħas-sindrome MELAS (Enċefalopatija Mitokondrijali, mijopatija, Aċidożi lattika u Episodji li jixbħu puplesija) jew Dijabete u truxija li tintiret mill-omm (MIDD, Maternal inherited diabetes and deafness).
- Ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi wara li tibda metformin: aċċessjoni, tnaqqis filkapacitajiet konoxxittivi, diffikultà fil-movimenti tal-ġisem, sintomi li jindikaw ħsara finnervituri (eż. uġiġh jew tmemnim), emigranja u truxija.

Waqf it-tehid ta' Competact għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidu tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal shana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Competact u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma. Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġ fl-istonku (uġiġ addominali)
- bughawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

Aċidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

Waqf it-trattament b'Competact, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-agħar.

Jekk għandek bżonn kirurġija maġġuri għandek tieqaf tiehu Competact matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda it-trattament tiegħek b'Competact mill-ġdid.

Ipoglicemija

Jekk tiehu Competact ma' mediċini oħra għad-dijabete, huwa iktar probabbli li z-zokkor fid-demm tiegħek jista' jaq' taħt il-livell normali (ipoglicemija). Jekk tesperjenza sintomi ta' ipoglicemija bħal dgħufija, stordament, aktar għaraq, qalb tħabbat akbar mgħaġġla, disturbji fil-vista jew diffikultà fil-konċentrazzjoni, għandek tiehu ftit zokkor sabiex terġa' tgholli l-livell ta' zokkor tiegħek. Itlob aktar informazzjoni mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk inti m'intix żgur kif tagħraf dan. Huwa rakkomandat li inti ġgħorr miegħek xi kubi taz-zokkor, helu, gallettini jew meraq tal-frott biz-zokkor.

Ksur fl-għadam

Numru akbar ta' fratturi fl-għadam deher f'pazjenti, partikolarment fin-nisa li kienu qed jieħdu pioglitazone. It-tabib tiegħek se jikkunsidra dan waqt li jikkura d-dijabete tiegħek.

Tfal u adolexxenti

L-użu fit-tfal u fl-adolexxenti taħt it-18-il sena mhux rakkomandat.

Mediċini oħra u Competact

Jekk għandek bżonn tiehu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' X-ray jew skan, inti trid tieqaf tiehu Competact qabel jew fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Competact mill-ġdid.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliewi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' Competact. Huwa importanti hafna li wieħed isemmi dan li ġej:

- gemfibrizol (użat biex ibaxxi l-kolesterol)
- rifampicin (użat biex jikkura it-tuberkulożi u nfezzjonijiet oħra)
- cimetidine (użat biex tnaqqas l-aċidu fl-istonku)
- glukokortikoidi (użati biex jikkuraw infjammazzjoni)
- agonisti tat-tip beta-2 (użati biex jikkuraw l-ażżma)
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretici)
- mediċini użati biex jittrattaw l-uġiġ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACE) u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)

Competact ma' alkohol

Evita konsum eċċessiv ta' alkohol waqt li tkun qed tiehu Competact peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Riskju ta' aċidożi lattika").

Tqala u treddigh

- għandek tghid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Competact mhux rakkomandat fit-tqala. Jekk tixtieq li tohroġ tqila t-tabib tiegħek se javżak biex twaqqaf din il-medicina.
- tużax Competact jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda' t-tarbija tiegħek (ara s-sezzjoni 'Tihux Competact').

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina ma taffettwax il-hila tiegħek li ssuq jew li thaddem magni, imma hu hsieb jekk tesperjenza vista anormali.

Competact fih-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Competact

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum. Jekk hemm bżonn it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiehu doża differenti. Jekk għandek il-funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, it-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża aktar baxxa, li għandha mnejn ikun meħtieġ li tingħata bħala pilloli separati ta' pioglitazone u metformin

Għandek tibra' l-pilloli ma' tazza ilma. Tista' tiehu l-pilloli ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel biex tnaqqas iċ-ċans ta' stonku mqalla'.

Jekk qed issegwi dieta speċjali għad-dijabete, għandek tkompli biha waqt li qed tiehu Competact.

Il-piż tiegħek għandu jiġi ċċekkjat f'intervalli regolari; jekk il-piż tiegħek jiżdied, għid lit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jitolbok tagħmel testijiet tad-demmm kull tant żmien waqt il-kura Competact. Dan sabiex jiċċekkja li l-fwied tiegħek qed jaħdem kif suppost. Mill-anqas darba fis-sena (aktar ta' spiss jekk int anzjan jew għandek problemi fil-kliewi) it-tabib tiegħek se jiċċekkja li l-kliewi tiegħek qed jaħdmu kif suppost.

Jekk tiehu Competact aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu wisq pilloli, jew jekk xi hadd ieħor jew tifel/tifla jiehdu l-medicina tiegħek, kellem minnufih lill-tabib jew spiżjar. Iz-zokkor fid-demmm tiegħek jista' jaq' taħt il-livell normali u jista' jiżdied billi tiehu z-zokkor. Huwa rakkomandat li inti żżomm fuqek xi helu taz-zokkor, helu, gallettini jew meraq tal-frott li fih iz-zokkor.

Jekk hadt aktar Competact milli suppost, tista' tesperjenza l-aċidosi lattika (ara s-sezzjoni "Riskju ta' aċidożi lattika").

Jekk tinsa tiehu Competact

Għandek tiehu Competact kuljum kif preskritt. Madankollu jekk tinsa tiehu doża, aqbez id-doża li insejt u kompli bid-doża li jmiss kif suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Competact

Competact għandu jintuża kuljum biex jahdem kif suppost. Jekk tieqaf tiehu Competact, iz-zokkor fid-demm tiegħek jista' jgħola. Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf dan it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Competact jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh), iżda serju hafna li jissejjah aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Riskju ta' aċidożi lattika"). Jekk jigrri dan, inti trid **tieqaf tiehu Competact u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

Kanċer tal-bużzieqa għe esperjenzat b'mod mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100) f'pazjenti li qed jieħdu Competact. Sinjali u sintomi jinkludu demm fl-awrina, ugiġh meta tgħaddi l-awrina tiegħek jew htieġa f'daqqa li tgħaddi l-awrina. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn, kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.

Ksur tal-għadam kien irrappurtat b'mod komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10) f'pazjenti nisa li jieħdu Competact u għe rrappurtat ukoll f'pazjenti rġiel (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli) waqt li kienu qed jieħdu Competact. Jekk tesperjenza dan l-effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Kienet irrappurtata vista mċajpra minhabba nefha (jew fluwidu) fuq wara tal-ġajjn (edema makulari) (frekwanza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli). Jekk tesperjenza dawn is-sintomi għall-ewwel darba kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Ukoll, jekk diġa għandek vista mċajpra u s-sintomi jaqilbu għall-aġar, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Reazzjonijiet allergiċi kienu rrappurtati bi frekwenza mhix magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli) f'pazjenti li hađu Competact. Jekk ikollok xi reazzjoni allergika serja, inkluż urtikarja u nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien, jew gerżuma li tista' tikawża diffikultà fin-nifs jew biex tibla, tibqax tiehu din il-medicina u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Xi pazjenti esperjenzaw l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li qed jieħdu Competact:

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- ugiġh fl-istonku
- hass hażin (dardir)
- rimettar
- dijarea
- nuqqas t'aptit

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- nefha lokalizzata (edema)
- zieda fil-piż
- ugiġh ta' ras
- infezzjoni respiratorja
- vista mhux normali
- ugiġh fil-ġogi
- impotenza
- demm fl-awrina
- tnaqqis fil-għadd tad-dem (anemija)
- tirziġh

- disturbi fit-togħma

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- infjammazzjoni tas-sinus (sinusite)
- gass
- diffikultà fl-irqad (insonnja)

Rari hafna (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh)

- nuqqas fl-ammont tal-vitamina B₁₂ fid-demm
- ħmura fil-ġilda
- ħakk fil-ġilda
- raxx tal-ġilda li ġgaghlek thokk u titla' bħal ħobż ħobż (urtikarja)

Mhux magħrufa (frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli)

- infjammazzjoni fil-fwied (epatite)
- il-fwied ma jaħdimx sew kif suppost (tibdil fl-enżimi tal-fwied)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Competact

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Competact

- Is-sustanzi attivi pioglitazone u metformin hydrochloride. Kull pillola fiha 15 mg pioglitazone (bħala idrokloridu) u 850 mg metformin idrokloridu.
- Is-sustanzi l-oħra huma mikrokristallina ċellulosi, povidone (K 30), croscarmellose sodium magnesium stearate, ipromelloso, macrogol 8000, talc u titanium dioxide (E171).

Kif jidher Competact u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) huma bojod għal abjad maħmuġ, oblung, bbuzzati fuq iż-żewġ naħat u mmarkati b'15 / 850' fuq naħa u b'4833M' fuq in-naħa l-oħra.

Huma jiġu f'pakketti tal-aluminju/aluminju b'folji ta' 56 u 12 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.