

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Competact 15 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Tablettene er hvite til off-white, ovale, filmdrasjerte og merket med '15 / 850' på den ene siden og '4833M' på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Competact er indisert som annenlinjebehandling av voksne pasienter med diabetes mellitus type 2, spesielt overvektige pasienter, med utilstrekkelig glykemisk kontroll tross maksimal tolererte dose oral metformin som monoterapi.

Etter initiering av behandling med pioglitazon bør pasienter undersøkes etter 3 til 6 måneder for å vurdere om behandlingsrespons er tilfredsstillende (f.eks. reduksjon av HbA_{1c}). Hos pasienter som ikke viser tilfredsstillende respons bør behandling med pioglitazon seponeres. I lys av mulig risiko ved langvarig behandling, bør forskrivere bekrefte at fordelene ved pioglitazon er opprettholdt ved etterfølgende rutineundersøkelser (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Anbefalt dose Competact er 30 mg pioglitazon daglig i tillegg til 1700 mg metforminhydroklorid daglig (denne dosen oppnås med én tablett Competact 15 mg/850 mg, tatt to ganger daglig).

Dosetitrering med pioglitazon (i tillegg til optimal metformindose) bør vurderes før pasienten går over til Competact.

Når det er klinisk egnet, kan en direkte overgang fra metformin monoterapi til Competact vurderes.

Spesielle populasjoner

Eldre

Siden metformin utskilles via nyrene, og eldre pasienter har en tendens til nedsatt nyrefunksjon, bør eldre pasienter som tar Competact få sin nyrefunksjon kontrollert regelmessig (se pkt. 4.3 og 4.4).

Leger bør starte behandling med den lavest tilgjengelige dosen og øke dosen gradvis, spesielt hvis pioglitazon brukes i kombinasjon med insulin (se pkt. 4.4 Væskeretensjon og hjertesvikt).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Den maksimale daglige dosen av metformin bør helst fordeles på 2-3 daglige doser. Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Competect er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazon
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering Maksimal daglig dose er 45 mg.
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	
< 30	Metformin er kontraindisert.	

Nedsatt leverfunksjon

Competact bør ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Competact hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør svelges med et glass vann. Dersom Competact tas med eller rett etter et måltid, kan det redusere gastrointestinale symptomer som forbindes med metformin.

4.3 Kontraindikasjoner

Competact er kontraindisert hos pasienter med:

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Hjertesvikt eller tidligere hjertesvikt (NYHA klasse I til IV)
- Nåværende blærekreft eller som tidligere har hatt blærekreft
- Ikke tidligere undersøkt makroskopisk hematuri
- Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake vevshypoksi, som hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig hjerteinfarkt, sjokk
- Nedsatt leverfunksjon
- Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk precoma
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min)
- Akutte tilstander med potensiell innvirkning på nyrefunksjonen, som:
 - Dehydrering
 - Alvorlig infeksjon
 - Sjokk

- Intravaskulær administrasjon av joderte kontrastmidler (se pkt. 4.4)
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det finnes ingen klinisk erfaring med pioglitazon i trippelkombinasjon med andre orale antidiabetika.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metformin akkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør Competact seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med Competact. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta Competact og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma (> 5 mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Pasienter med kjente eller mistenkte mitokondriesykdommer:

Metformin anbefales ikke hos pasienter med kjente mitokondriesykdommer som syndromet mitokondriell encefalopati med laktacidose og slagliknende episoder (MELAS) og maternalt nedarvet diabetes og døvhets (MIDD), på grunn av risikoen for forverring av laktacidose og nevrologiske komplikasjoner som kan føre til forverring av sykdommen.

Hvis det oppstår tegn og symptomer på MELAS-syndrom eller MIDD etter inntak av metformin, skal behandlingen med metformin avbrytes umiddelbart, og rask diagnostisk evaluering skal utføres.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med $GFR < 30$ ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3).

Redusert nyrefunksjon hos eldre pasienter er hyppig og asymptomatisk. Særlig forsiktighet bør utvises i situasjoner der nyrefunksjonen kan bli nedsatt, for eksempel ved initiering av antihypertensiv behandling eller diuretisk behandling og ved starten av behandling med et NSAID.

Væskeretensjon og hjertesvikt

Pioglitazon kan forårsake væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Ved behandling av pasienter som har minst en risikofaktor for utvikling av kongestiv hjertesvikt (f.e.k.s. tidligere myokardinfarkt eller symptomatisk koronarsykdom eller eldre pasienter), bør man starte med laveste tilgjengelige dose og øke dosen gradvis. Pasienter bør observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning eller ødem, særlig de med redusert hjerterfunksjon. Etter markedsføring har det vært rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon er brukt i kombinasjon med insulin eller er brukt

av pasienter med tidligere hjertesvikt. Siden både insulin og pioglitazon er assosiert med væskeretensjon, kan samtidig bruk av insulin og Competact øke risikoen for ødemer. Tilfeller av perifert ødem og hjertesvikt er rapportert etter markedsføring hos pasienter som samtidig bruker pioglitazon og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler inklusiv COX-2-hemmere. Behandling med Competact bør avsluttes ved forverring av kardial status.

En studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter er gjennomført hos pasienter under 75 år med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse. Pioglitazon eller placebo ble lagt til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i inntil 3,5 år. Denne studien viste en økning i rapporter om hjertesvikt. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien.

Eldre

Kombinasjonsbruk med insulin bør vurderes med forsiktighet hos eldre pasienter på grunn av økt risiko for alvorlig hjertesvikt.

I lys av aldersrelaterte risikofaktorer (spesielt blærekreft, brudd og hjertesvikt) bør nytte/risiko-forholdet vurderes nøye, både før og under behandling hos eldre.

Blærekreft

Tilfeller av blærekreft har blitt hyppigere rapportert i en meta-analyse fra kontrollerte kliniske studier med pioglitazon (19 tilfeller blant 12 506 pasienter, 0,15 %) sammenlignet med kontrollgrupper (7 tilfeller blant 10 212 pasienter, 0,07 %) HR=2,64 (95 % KI 1,11-6,31, p=0,029). Etter eksklusjon av pasienter som var blitt eksponert for studielegemidlet i mindre enn ett år ved blærekreftdiagnosen, var det 7 tilfeller (0,06 %) i pioglitazongruppen og 2 tilfeller (0,02 %) i kontrollgruppene.

Epidemiologiske studier har også antydnet en liten, økt risiko for blærekreft hos diabetiske pasienter behandlet med pioglitazon. Det ble imidlertid ikke påvist en statistisk signifikant økning av risiko i alle studiene.

Risikofaktorer for blærekreft bør vurderes før initiering av pioglitazonbehandling (risikofaktorer inkluderer alder, røykevaner, eksponering overfor enkelte yrkesrelaterte eller kjemoterapeutiske midler, f.eks. cyklofosamid eller tidligere strålebehandling i bekkenområdet). Enhver årsak til makroskopisk hematuri bør undersøkes før initiering av pioglitazonbehandling.

Pasienter bør oppfordres til å kontakte legen sin umiddelbart hvis makroskopisk hematuri eller andre symptomer som dysuri eller blæretenesmer oppstår i løpet av behandlingen.

Monitorering av leverfunksjon

Det finnes sjeldne rapporter om forhøyede leverenzymmer og hepatocellulær dysfunksjon ved bruk etter markedsføring med pioglitazon (se pkt. 4.8). Selv om dette har vært fatalt i svært sjeldne tilfeller, har en årsakssammenheng ikke blitt fastslått.

Det anbefales derfor at pasienter som behandles med Competact får målt sine leverenzymmer regelmessig. Leverenzymene bør sjekkes før initiering av Competact-behandling hos alle pasienter. Competact-behandling bør ikke initieres hos pasienter med forhøyede leverenzymmer (ALAT > 2,5 x øvre normalgrense) eller med andre tegn på leversykdom.

Etter initiering av Competact-behandling, er det anbefalt at leverenzymene sjekkes regelmessig i henhold til klinisk skjønn. Hvis ALAT-nivåene øker til 3 x øvre normalgrense under Competact-behandling, bør leverenzymnivåene undersøkes igjen så raskt som mulig. Hvis ALAT forblir > 3 x øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Hvis en pasient utvikler symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon, inkludert uforklarlig kvalme, oppkast, magesmerter, utmattelse, anoreksi og/eller mørk urin, bør leverenzymene sjekkes. Avgjørelsen om pasienten skal fortsette Competact-behandlingen bør baseres på klinisk vurdering i påvente av laboratorieresultater. Hvis gulsott observeres, bør legemidlet seponeres.

Vektøkning

I kliniske studier med pioglitazon ble det observert en doserelatert vektøkning, som kan skyldes fettakkumulering og kan i noen tilfeller være assosiert med væskeretensjon. I visse tilfeller kan vektøkning være symptom på hjertesvikt, og vekten bør derfor overvåkes nøye.

Hematologi

Det ble sett en liten reduksjon i gjennomsnittlig hemoglobin (4 % relativ reduksjon) og hematokritverdi (4,1 % relativ reduksjon) under behandling med pioglitazon, samsvarende med hemodilusjon. Tilsvarende endringer ble sett hos pasienter behandlet med metformin (hemoglobin 3-4 % og hematokritverdi 3,6-4,1 % relativ reduksjon) i de komparatorkontrollerte studiene med pioglitazon.

Hypoglykemi

Pasienter som får pioglitazon som kombinasjonsterapi med et sulfonylureapreparat kan ha risiko for doserelatert hypoglykemi, og dosereduksjon av sulfonylureapreparat kan være nødvendig.

Øyesykdommer

Nyoppstått eller forverret diabetisk makulaødem med redusert synsskarphet har blitt rapportert etter markedsføring med tiazolidinedioner, inkludert pioglitazon. Mange av disse pasientene rapporterte samtidig perifert ødem. Det er ukjent om det finnes en direkte sammenheng mellom pioglitazon og makulaødem, men forskrivere må være klar over muligheten for makulaødem hvis pasienter rapporterer problemer med synsskarphet. En passende oftalmologisk undersøkelse bør vurderes.

Kirurgi

Da Competact inneholder metforminhydroklorid, må det seponeres ved kirurgiske inngrep under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Administrering av jodert kontrastmiddel

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre Competact akkumulering og økt risiko for laktacidose. Competact skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Polycystisk ovariesyndrom

Som en konsekvens av økt virkning av insulin, kan pioglitazonbehandling hos pasienter med polycystisk ovariesyndrom føre til fornyet eggøsning. Disse pasientene har større risiko for å bli gravide. Pasientene bør være oppmerksomme på risikoen for graviditet. Dersom en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, bør behandlingen seponeres (se pkt. 4.6).

Annet

I en samleanalyse av rapporter om bivirkninger fra randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde kliniske studier, er det sett økt insidens av frakturer hos kvinner (se pkt. 4.8).

Kalkulert insidens av frakturer var 1,9 frakturer pr. 100 pasientår hos kvinner som var behandlet med pioglitazon og 1,1 frakturer pr. 100 pasientår hos kvinner behandlet med komparator. Observert risikoøkning for frakturer for kvinner inkludert i dette datagrunnlaget med pioglitazon er derfor 0,8 frakturer pr 100 pasientår.

Noen epidemiologiske studier antydte lignende økt risiko hos både menn og kvinner. Risikoen for frakturer skal tas i betraktning ved langtidsbehandling med pioglitazon hos pasienter (se pkt. 4.8).

Pioglitazon bør brukes med forsiktighet ved samtidig administrering av cytokrom P450 2C8 inhibitorer (for eksempel gemfibrozil) eller indukere (for eksempel rifampicin). Glykemisk kontroll bør monitoreres nøye. Dosejustering av pioglitazon innenfor anbefalt doseringsområde eller endring i diabetesbehandling bør vurderes. (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført for Competact. Følgende utsagn reflekterer den tilgjengelige informasjonen om virkestoffene (pioglitazon og metformin).

Metformin

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Competact må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), angiotensinkonverterende enzym (ACE-) hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med Competact, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) kan interagere med metformin ved å konkurrere om felles tubulære transportsystemer. En studie på syv friske, frivillige viste at cimetidin, gitt som 400 mg to ganger daglig, økte den systemiske metformin-eksponeringen (AUC) med 50 % og C_{max} med 81 %. Nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innen anbefalt doseområde og endring i diabetesbehandling bør derfor vurderes når kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon gis samtidig.

Pioglitazon

Samtidig bruk av pioglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av cytokrom P450 2C8) er rapportert å gi 3-dobbel økning i AUC for pioglitazon. Ettersom dette kan medføre økt risiko for doserelaterte bivirkninger, kan en reduksjon av pioglitazondosen være nødvendig ved samtidig administrering av gemfibrozil. Nøye monitorering av glykemisk kontroll bør vurderes (se pkt. 4.4). Det er rapportert at samtidig bruk av pioglitazon og rifampicin (en induker av cytokrom P450 2C8) gir 54 % reduksjon i AUC for pioglitazon. Økning av pioglitazondosen kan være nødvendig ved samtidig administrering av rifampicin. Nøye monitorering av glykemisk kontroll bør vurderes (se pkt. 4.4).

Glukokortikoider (systemiske og lokale), beta-2-agonister og diuretika har intrinsisk hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres og hyppigere kontroll av blodglukosen utføres, spesielt ved starten av behandlingen. Hvis nødvendig, bør dosen til det antihyperglykemiske legemidlet justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

ACE-inhibitorer kan redusere blodglukosenivåene. Hvis nødvendig, bør dosen til det antihyperglykemiske legemidlet justeres under behandling med det andre legemidlet og ved seponering.

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har noen relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin, warfarin, fenpropionon eller metformin. Studier hos menneske tyder ikke på induksjon av de viktigste induserbare cytokrom P450- enzymene 1A, 2C8/9 eller 3A4. I studier *in vitro* er det ikke vist inhibering av noen subtyper av cytokrom P450. Interaksjoner med substanser som metaboliseres av disse enzymene, f.eks. perorale prevensjonsmidler, ciklosporin, kalsiumkanalblokkere eller HMGCoA-reduktasehemmere, forventes ikke.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det foreligger ingen prekliniske eller kliniske data på bruk av Competact ved graviditet eller amming.

Kvinner i fruktbar alder/Prevensjon hos menn og kvinner

Competact anbefales ikke brukt hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon. Behandling med Competact bør seponeres dersom pasienten ønsker å bli gravid.

Graviditet

Risiko relatert til pioglitazon

Det foreligger ikke tilstrekkelige humandata på bruk av pioglitazon hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter, men har vist fostertoksisitet relatert til den farmakologiske virkningsmekanismen (se pkt. 5.3).

Risiko relatert til metformin

Dyrestudier har ikke vist teratogene effekter. Små kliniske studier har ikke avdekket at metformin har misdannende effekter.

Competact bør ikke brukes under graviditet. Ved graviditet bør behandlingen med Competact seponeres.

Amming

Både pioglitazon og metformin er påvist i melk hos diegivende rotter. Det er ikke kjent hvorvidt amming vil føre til at spedbarnet eksponeres for legemidlet. Competact må derfor ikke brukes til ammende kvinner (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I fertilitetsstudier med pioglitazon hos dyr var det ingen effekt på kopulasjon, befruktning eller fertilitetsindeks.

Fertilitet hos hann- og hunnrotte ble ikke påvirket ved administrering av metformin i doser på inntil 600 mg/kg daglig, noe som er ca. 3 x maksimal anbefalt daglig dose hos menneske basert på sammenligninger av kroppsoverflater.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Competact har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som får synsforstyrrelser bør imidlertid være forsiktige ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det er utført kliniske studier både med Competact-tabletter og samtidig administrering av pioglitazon og metformin (se pkt. 5.1). Abdominale smerter, diaré, nedsatt appetitt, kvalme og oppkast kan forekomme i oppstarten av behandlingen. Disse bivirkningene er svært vanlige, men går vanligvis over av seg selv i de fleste tilfeller. Laktacidose er en alvorlig bivirkning som kan oppstå svært sjelden ($< 1/10\ 000$) (se pkt. 4.4), og andre bivirkninger slik som beinfraktur, vektøkning og ødem er vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i dobbeltblinde studier og etter markedsføring er listet nedenfor klassifisert etter MedDRA konvensjonen for frekvens og organklasse. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklassesytem er bivirkninger presentert etter synkende insidens og deretter synkende alvorlighetsgrad.

Bivirkninger	Bivirkningsfrekvens		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
Infeksjoner og parasittære sykdommer			
infeksjon i øvre luftveier	vanlige		vanlige
sinusitt	mindre vanlige		mindre vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			
blærekreft	mindre vanlige		mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
anemi			vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
overfølsomhet og allergiske reaksjoner ¹	ikke kjent		ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
reduert absorpsjon av vitamin B12 ²		svært sjeldne	svært sjeldne
laktacidose		svært sjeldne	svært sjeldne
Nevrologiske sykdommer			
hypestesi	vanlige		vanlige
insomni	mindre vanlige		mindre vanlige
hodepine			vanlige
smaksforstyrrelser		vanlige	vanlige
Øyesykdommer			
synsforstyrrelser ³	vanlige		vanlige
makulaødem	ikke kjent		ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer⁴			
abdominale smerter		svært vanlige	svært vanlige
diaré		svært vanlige	svært vanlige
flatulens			mindre vanlige
reduert appetitt		svært vanlige	svært vanlige
kvalme		svært vanlige	svært vanlige
oppkast		svært vanlige	svært vanlige
Sykdommer i lever og galleveier			
hepatitt ⁵		ikke kjent	ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer			
erythem		svært sjeldne	svært sjeldne

Bivirkninger	Bivirkningsfrekvens		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
pruritus		svært sjeldne	svært sjeldne
urtikaria		svært sjeldne	svært sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
beinfraktur ⁶	vanlige		vanlige
artralgi			vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
hematuri			vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer			
erekttil dysfunksjon			vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
ødem ⁷			vanlige
Undersøkelser			
vektøkning ⁸	vanlige		vanlige
økt alaninaminotransferase ⁹	ikke kjent		ikke kjent
unormale verdier i leverfunksjonstester ⁵		ikke kjent	ikke kjent

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

¹Etter markedsføring er det innkommet rapporter om overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter som er behandlet med pioglitazon. Disse reaksjonene inkluderer anafylakse, angioødem og urtikaria.

²Redusert absorpsjon av vitamin B12 med reduksjon av serumnivåer har vært forbundet med langtidsbehandling med metformin. En slik etiologi bør overveies hvis en pasient fremviser megaloblastisk anemi.

³Synsforstyrrelser er hovedsakelig rapportert tidlig i behandlingen, og er relatert til endringer i blodglukosenivå forårsaket av forbigående endringer av turgiditet og refraksjonsindeks i linsen.

⁴Gastrointestinale sykdommer forekommer hyppigst under oppstart av behandlingen og går i de fleste tilfeller over av seg selv.

⁵Isolerte rapporter: unormale leverfunksjonstester eller hepatitt som opphører ved seponering av metformin.

⁶En samleanalyse er gjennomført av rapporterte beinfrakturer som bivirkning i randomiserte, kontrollerte, dobbeltblinde, kliniske studier hos flere enn 8 100 pasienter behandlet med pioglitazon og hos 7 400 pasienter behandlet med komparator i inntil 3,5 år. En høyere frakturnrate ble observert hos kvinner som fikk pioglitazon (2,6 %) versus komparator (1,7 %). Det ble ikke sett økning i frakturnrate hos menn behandlet med pioglitazon (1,3 %) versus komparator (1,5 %). I den 3,5 år lange PROactive-studien fikk 44/870 (5,1 %; 1,0 frakturer per 100 pasientår) av kvinnene behandlet med pioglitazon frakturer, sammenlignet med 23/905 (2,5 %; 0,5 frakturer per 100 pasientår) av kvinnene som fikk komparator. Den observerte overskytende risikoen for frakturer hos kvinner som fikk pioglitazon i denne studien er derfor 0,5 frakturer per 100 pasientår under bruk. Det ble ikke sett økning i antallet frakturer hos menn behandlet med pioglitazon (1,7 %) versus komparator (2,1 %). Etter markedsføring har benfrakturer blitt rapportert hos både mannlige og kvinnelige pasienter (se pkt. 4.4).

⁷I aktiv-komparatorkontrollerte studier ble ødem rapportert hos 6,3 % av pasientene som ble behandlet med metformin og pioglitazon. Ved tillegg av sulfonylurea til metforminbehandlingen ble ødemer sett hos 2,2 % av pasientene. Ødemene var vanligvis av mild til moderat grad og førte vanligvis ikke til seponering av behandlingen.

⁸I aktiv-komparatorkontrollerte kliniske studier ga pioglitazon som monoterapi gjennomsnittlig vektøkning på 2-3 kg i løpet av ett år. Kombinasjonsstudier hvor pioglitazon ble gitt som tillegg til metformin ga en gjennomsnittlig vektøkning på 1,5 kg i løpet av ett år.

⁹I kliniske studier med pioglitazon var insidensen av økning av ALAT til > 3 ganger over øvre normalgrense, lik som for placebo, men lavere enn det som ble sett i komparatorgruppene med metformin eller sulfonylurea. Gjennomsnittsnivå for leverenzymmer ble redusert ved pioglitazonbehandling.

I kontrollerte kliniske studier var forekomsten av rapportert hjertesvikt ved pioglitazonbehandling den samme som ved placebo-, metformin- og sulfonylureabehandlede pasienter, men økt ved kombinasjonsbehandling med insulin. I en studie hos pasienter med eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, var insidens av alvorlig hjertesvikt 1,6 % høyere for pioglitazon enn for placebo ved tillegg til behandling som inkluderte insulin. Dette førte imidlertid ikke til økt dødelighet i denne studien. Hos pasienter som fikk pioglitazon og insulin i denne studien, ble det observert en høyere andel pasienter med hjertesvikt hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med de som var yngre enn 65 år (9,7 % sammenlignet med 4,0 %). Hos pasienter som fikk insulin uten pioglitazon, var forekomsten av hjertesvikt 8,2 % hos de ≥ 65 år sammenlignet med 4,0 % hos pasienter yngre enn 65 år. Etter markedsføring av pioglitazon er hjertesvikt rapportert, og hyppigere når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin eller hos pasienter med tidligere hjertesvikt (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier har pasienter tatt pioglitazon i høyere doser enn den høyeste anbefalte dose på 45 mg daglig. Den høyeste rapporterte dose på 120 mg/dag i fire dager, deretter 180 mg/dag i syv dager medførte ingen symptomer.

En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan føre til laktacidose som er en medisinsk nødstilstand og må behandles på sykehus.

Den mest effektive måten å fjerne laktat og metformin på er hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10BD05.

Competact kombinerer to antihyperglykemiske virkestoffer med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter med type 2 diabetes mellitus: pioglitazon, et medlem av tiazolidindion-klassen og metforminhydroklorid, et medlem av biguanid-klassen. Tiazolidindioner virker primært ved å redusere insulinresistens og biguanider virker primært ved å redusere endogen hepatisk glukoseproduksjon.

Kombinasjon av pioglitazon og metformin

Den faste dosekombinasjonstabletten med pioglitazon 15 mg/metformin 850 mg to ganger daglig (N=210), pioglitazon 15 mg to ganger daglig (N=189) og metformin 850 mg to ganger daglig (N=210) ble vurdert hos type 2 diabetes mellitus-pasienter med en gjennomsnittlig basislinje i HbA_{1c} på 9,5 % i en randomisert dobbelblind parallellgruppestudie. Tidligere antidiabetiske legemidler ble avsluttet i 12 uker før målinger av baseline. Etter 24 uker med behandling var det primære endepunktet av gjennomsnittelig avvik fra baseline i HbA_{1c} -1,83 % i kombinasjonsgruppen versus -0,96 % i pioglitazongruppen ($p < 0,0001$) og -0,99 % i metformingruppen ($p < 0,0001$).

Sikkerhetsprofilen som ble observert i denne studien, reflekterte de kjente bivirkningene observert med de enkelte legemidlene, og antydte ingen nye sikkerhetsproblemer.

Pioglitazon

Effekten av pioglitazon kan skyldes en reduksjon i insulinresistens. Pioglitazon synes å virke via aktivering av spesifikke kjernereseptorer (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma) som fører til økt insulinsensitivitet i lever, fett og skjelettmuskelceller hos dyr. Behandling med pioglitazon er vist å redusere hepatisk glukoseproduksjon og å øke perifer glukoseomsetning ved insulinresistens.

Fastende og postprandial glykemisk kontroll forbedres hos pasienter med diabetes mellitus type 2. Den forbedrede glykemiske kontrollen er assosiert med reduksjon i både fastende og postprandiale insulinkonsentrasjoner i plasma. En klinisk studie med pioglitazon vs gliklazid monoterapi, ble forlenget til to år for å vurdere tid til behandlingssvikt (definert som HbA_{1c} $\geq 8,0$ % etter første seks måneders behandling). Kaplan-Meier analyser viste kortere tid til behandlingssvikt hos pasienter behandlet med gliklazid sammenlignet med pioglitazon. Ved toårskontroll var glykemisk kontroll (definert som HbA_{1c} $< 8,0$ %) opprettholdt hos 69 % av pasientene behandlet med pioglitazon sammenlignet med 50 % av gliklazidpasientene. I en studie over to år med kombinasjonsbehandling som sammenlignet pioglitazon med gliklazid som tillegg til metformin, var glykemisk kontroll målt som gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} fra baseline, lik i behandlingsgruppene etter ett år. Forverring av HbA_{1c} i løpet av andre år, var langsommere for pioglitazon enn for gliklazid.

I en placebokontrollert studie ble pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på tross av tre måneders insulinoptimalisering, randomisert til pioglitazon eller placebo i 12 måneder. Pasienter som fikk pioglitazon hadde en gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} på 0,45 % og en reduksjon i insulindose sammenlignet med de som fortsatte på insulin alene.

HOMA- analyser viser at pioglitazon bedrer betacellefunksjon og øker insulinsensitiviteten. Kliniske studier over to år har vist at denne effekten vedvarer.

I kliniske studier på ett år, ga pioglitazon entydig statistisk signifikant reduksjon i albumin/kreatinin-ratio sammenlignet med baseline.

Effekten av pioglitazon (45 mg monoterapi vs. placebo) ble undersøkt i en mindre 18-ukers studie hos pasienter med type 2 diabetes. Pioglitazon ble forbundet med en signifikant vektøkning. Mengden av abdominalt fett ble signifikant redusert, mens det var en økning i ekstra-abdominalt fett. Tilsvarende endringer i kroppsfettfordeling som skyldes pioglitazon har medført en forbedring i insulinsensitivitet. I de fleste kliniske studier ble det observert reduksjon i total mengde plasmatriglyserider og frie fettsyrer og en økning i HDL-kolesterolnivåene sammenlignet med placebo, og en liten, men ikke klinisk signifikant økning i LDL-kolesterolnivåene. I kliniske studier av inntil to års varighet, reduserte pioglitazon totale plasmatriglyserider og frie fettsyrer, og økte HDL kolesterolnivåene sammenlignet med placebo, metformin eller gliklazid. Pioglitazon ga ikke statistisk signifikant økning i LDL kolesterolnivåene sammenlignet med placebo, mens reduksjon ble observert med metformin eller gliklazid. I en 20-ukers studie reduserte pioglitazon fastende triglyserider såvel som postprandial hypertriglyseridemi ved effekt både på absorbert triglyserid og triglyserid syntetisert i lever. Disse effektene var uavhengig av pioglitazons effekt på glykemi og var statistisk signifikant forskjellig fra glibenklamid.

I PROactive, en studie av pioglitazons effekt på kardiovaskulære endepunkter, ble 5 238 pasienter med type 2 diabetes og eksisterende betydelig makrovaskulær lidelse, randomisert til pioglitazon eller placebo i tillegg til eksisterende antidiabetisk og kardiovaskulær behandling i inntil 3,5 år. Studiepopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 62 år; gjennomsnittlig varighet av diabetes var 9,5 år. Omtrent en tredel av pasientene fikk insulin i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylureapreparat. For å være aktuelle for studien, måtte pasientene ha hatt ett eller flere av følgende: Myokardinfarkt, slag, kateterbasert koronar intervensjon (PCI) eller koronar bypasskirurgi, akutt koronarsyndrom, koronarsykdom eller perifer arteriosklerotisk karsykdom. Nesten halvparten av pasientene hadde tidligere myokardinfarkt og ca. 20 % hadde hatt et slag. Nesten halve studiepopulasjonen fylte minst to av de kardiovaskulære inklusjonskriteriene. Nesten alle individer (95 %) fikk kardiovaskulære legemidler (betablokkere, ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister, kalsiumkanalblokkere, nitrater, diuretika, acetylsalisylsyre, statiner, fibrater).

Selv om studien ikke nådde de primære endepunkt som var en sammensetning av total dødelighet, ikke-fatal myokardinfarkt, slag, akutt koronarsyndrom, større benamputasjoner, koronar revaskularisering og revaskularisering i beina, tyder resultatene på at det ikke er grunn til bekymring for kardiovaskulære langtids effekter ved bruk av pioglitazon. Imidlertid var insidens av ødem, vektøkning og hjertesvikt økt. Det ble ikke observert økt dødelighet grunnet hjertesvikt.

Metformin

Metformin er et biguanid med antihyperglykemiske effekter som senker både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og produserer derfor ikke hypoglykemi.

Metformin kan virke via tre mekanismer:

- ved reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon ved å inhibere glukoneogenese og glykogenolyse
- via musklene, ved en forsiktig økning av insulinsensitivitet og forbedring av perifert opptak og anvendelse av glukose
- ved å forsinke intestinal glukoseabsorpsjon

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metformin øker transportkapasiteten til bestemte membran-glukosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4).

Hos mennesker har metformin gunstige effekter på lipidmetabolisme, uavhengig av dets virkning på glykemi. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte, mellomlange eller langvarige kliniske studier: metformin reduserer nivåene av total kolesterol, LDLc og triglyserider.

Den prospektive randomiserte (UKPDS)-studien har fastslått langtidsfordelene av intensiv blodglukosekontroll ved type 2 diabetes mellitus. Analyse av resultatene for overvektige pasienter behandlet med metformin etter mislykket diett alene viste:

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelaterte komplikasjoner i metformingruppen (29,8 tilfeller/1000 pasientår) sammenlignet med diett alene (43,3 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0023$, og sammenlignet med kombinerte sulfonylurea- og insulinmonoterapigrupper (40,1 tilfeller/1000 pasientår), $p=0,0034$
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 12,7 tilfeller/1000 pasientår, $p=0,017$
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for generell mortalitet: metformin 13,5 tilfeller/1000 pasientår sammenlignet med diett alene 20,6 tilfeller/1000 pasientår, ($p=0,011$), og sammenlignet med kombinerte sulfonylurea- og insulinmonoterapigrupper 18,9 tilfeller/1000 pasientår ($p=0,021$)
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for hjerteinfarkt: metformin 11 tilfeller/1000 pasientår, diett alene 18 tilfeller/1000 pasientår, ($p=0,01$).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Competact i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type 2 diabetes mellitus. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Competact

Bioekvivalensstudier i friske frivillige har vist at Competact er bioekvivalent med administrering av pioglitazon og metformin gitt som separate tabletter.

Mat hadde ingen effekt på AUC og $C_{\max}$ for pioglitazon når Competact ble gitt til friske frivillige. For metformin var imidlertid gjennomsnittlig AUC og $C_{\max}$ lavere etter mat (henholdsvis 13 % og 28 %). $T_{\max}$ ble forsinket av mat med ca. 1,9 t for pioglitazon og 0,8 t for metformin.

Følgende utsagn reflekterer de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Competact.

Pioglitazon

Absorpsjon

Pioglitazon absorberes raskt etter oral administrering og maksimale plasmakonsentrasjoner av uforandret pioglitazon oppnås vanligvis 2 timer etter administrering. Proporsjonal økning i plasmakonsentrasjonen ble observert for doser fra 2-60 mg. Steady state oppnås etter 4-7 dagers dosering. Gjentatt dosering fører ikke til akkumulering av substansen eller dens metabolitter. Absorpsjonen påvirkes ikke av matinntak. Absolutt biotilgjengelighet er større enn 80 %.

Distribusjon

Estimert distribusjonsvolum i mennesker er 0,25 liter/kg.

Pioglitazon og alle aktive metabolitter er i høy grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %).

Biotransformasjon

Pioglitazon gjennomgår utbredt hepatisk metabolisme via hydroksylering av alifatiske metylengrupper. Dette er hovedsakelig via cytokrom P450 2C8, selv om flere andre isoformer kan være involvert i mindre grad. Tre av seks identifiserte metabolitter er aktive (M-II, M-III og M-IV). Pioglitazon og metabolitten M-III bidrar like mye til effekten når aktivitet, konsentrasjoner og proteinbinding tas i betraktning. På samme grunnlag er bidraget til M-IV til effekt cirka tre ganger større enn pioglitazons bidrag. Den relative effekten av M-II er minimal.

In vitro studier har ikke gitt noe bevis for at pioglitazon inhiberer noen subtyper av cytokrom P450. Det forekommer ingen induksjon av de viktigste induserbare P450-isoenzymene 1A, 2C8/9 eller 3A4 i mennesker.

Interaksjonsstudier har vist at pioglitazon ikke har relevant effekt på verken farmakokinetikken eller farmakodynamikken til digoksin, warfarin, fenpropionon eller metformin. Samtidig bruk av pioglitazon og gemfibrozil (en inhibitor av cytokrom P450 2C8) eller rifampicin (en induserer av cytokrom P450 2C8) er rapportert å henholdsvis øke/reducere plasmakonsentrasjonen av pioglitazon (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Etter oral administrering av radiomerket pioglitazon til mennesker, ble merkingen hovedsakelig gjenfunnet i feces (55 %) og en mindre del i urin (45 %). Hos dyr kan bare en liten mengde av uforandret pioglitazon detekteres i urin og feces. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid i plasma av uforandret pioglitazon i mennesker er 5 til 6 timer og for alle aktive metabolitter 16 til 23 timer.

Eldre

Steady state farmakokinetikk er lik for pasienter på 65 år og eldre og for yngre personer.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er plasmakonsentrasjonene av pioglitazon og dets metabolitter lavere enn de som er sett hos personer med normal nyrefunksjon, men oral clearance av modersubstansen er lik. Derfor er konsentrasjonen av fri (ubundet) pioglitazon uforandret.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Total plasmakonsentrasjon av pioglitazon er uforandret, men med et økt distribusjonsvolum. Intrinsisk clearance er derfor redusert, kombinert med en større fraksjon ubundet pioglitazon.

Metformin

Absorpsjon

Etter en oral dose metformin, nås $t_{\max}$ etter 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet for en metformintablett på 500 mg er cirka 50-60 % hos friske pasienter. Etter en oral dose, var den ikke-absorberte fraksjonen gjenfunnet i feces 20-30 %.

Etter oral administrering, er absorpsjonen av metformin mettbart og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken for metforminabsorpsjon er ikke-lineær. Ved normale metformindoser og doseringsplaner, nås steady state plasmakonsentrasjoner innen 24-48 timer og er generelt lavere enn 1 mikrogram/ml. I kontrollerte kliniske forsøk overskred ikke maksimale plasmanivåer ($C_{\max}$) for metformin 4 mikrogram/ml, selv ved maksimumsdoser.

Mat fører til redusert grad av og noe forsinket absorpsjon av metformin. Etter administrering av en dose på 850 mg, ble det observert 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, 25 % reduksjon i AUC og 35 minutter forlengelse av tiden til maksimal plasmakonsentrasjon. Reduksjonens kliniske relevans er ukjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding er ubetydelig. Metformin fordeler seg i erytrocytter. Maksimal blodkonsentrasjon er lavere enn maksimal plasmakonsentrasjon og oppstår på cirka samme tidspunkt. De røde blodcellene representerer mest sannsynlig et sekundært distribusjonskompartiment. Gjennomsnittlig V_d ligger mellom 63-276 liter.

Biotransformasjon

Metformin utskilles uforandret i urin. Ingen metabolitter har blitt identifisert i mennesker.

Eliminasjon

Renal clearance av metformin er > 400 ml/minutt, og indikerer at metformin elimineres av glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose, er den tilsynelatende terminale halveringstiden cirka 6,5 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon, reduseres renal clearance proporsjonalt med kreatininclearance, og forlenger dermed eliminasjonshalveringstiden. Dette gir økte nivåer metformin i plasma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det har ikke blitt utført forsøk på dyr med virkestoffkombinasjonen i Competact. Følgende data har blitt utledet fra studier utført med pioglitazon eller metformin monoterapi.

Pioglitazon

Ekspandering av plasmavolum med hemodilusjon, anemi og reversibel eksentrisk kardial hypertrofi ble observert i toksikologistudier etter gjentatt dosering til mus, rotter, hunder og aper. I tillegg ble det observert økt fettdeponering og infiltrering. Disse funnene ble observert hos alle arter ved plasmakonsentrasjoner ≤ 4 ganger den kliniske eksponeringen. Hemming av fostervekst var synlig i dyrestudier med pioglitazon. Dette skyldes pioglitazons evne til å svekke morens hyperinsulinemi og den økte insulinresistensen som forekommer under graviditet og dermed redusere tilgjengeligheten av metabolske substrater for fostervekst.

Pioglitazon var uten gentoksisk potensiale i en hel rekke *in vivo* og *in vitro* gentoksisitetstester. En økt forekomst av hyperplasi (hanner og hunner) og tumorer (hanner) i epitelet i urinblæren ble sett hos rotter behandlet med pioglitazon i opptil 2 år.

Dannelse og tilstedeværelse av urinstein med påfølgende irritasjon og hyperplasi er foreslått som mekanismen bak observert tumorigen respons hos hannrotter. En 24 måneders mekanistisk studie med hannrotter viste at administrasjon av pioglitazon medførte økt forekomst av hyperplastiske forandringer i blæren. Surgjøring av føret reduserte tumorforekomsten signifikant, men eliminerte den ikke. Nærvær av mikrokrystaller forverret den hyperplastiske responsen, men ble ikke ansett å være hovedårsaken til hyperplastiske forandringer. Relevans av tumorigene funn hos hannrotter for mennesker kan ikke utelukkes.

Det var ingen tumorigen respons hos mus, hos noen av kjønnene. Hyperplasi av urinblæren ble ikke sett hos hunder eller aper behandlet med pioglitazon i opptil 12 måneder.

I en dyremodell på familiær adenomatøs polypose (FAP), økte tumormangfold i colon ved behandling med to andre tiazolidindioner. Relevansen av dette funnet er ukjent.

Metformin

Prekliniske data for metformin indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Povidon (K30)
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Makrogol 8000
Talkum
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminiumsblistre.

Pakninger på 56, 112.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/06/354/005

EU/1/06/354/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28.07.2006

Dato for siste fornyelse: 25.04.2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Competact 15 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter

pioglitazon/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett

56 tabletter

112 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Competact 15 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Competact 15 mg/850 mg tabletter

pioglitazon/metforminhydroklorid

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

FOR KALENDERPAKNINGER:

7 tablett blister 14 tablett blister

Ma.	Ma. 1	Ma. 2
Ti.	Ti. 1	Ti. 2
On.	On. 1	On. 2
To.	To. 1	To. 2
Fr.	Fr. 1	Fr. 2
Lø.	Lø. 1	Lø. 2
Sø.	Sø. 1	Sø. 2

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Competact 15 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter pioglitazon/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Competact er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Competact
3. Hvordan du bruker Competact
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Competact
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Competact er og hva det brukes mot

Competact inneholder pioglitazon og metformin. Det er et legemiddel mot diabetes som brukes til å behandle type 2 (ikke-insulinavhengig) diabetes mellitus (sukkersyke) hos voksne når behandling med metformin alene ikke er tilstrekkelig. Denne typen 2 diabetes utvikles vanligvis i voksen alder, spesielt hvis personen er overvektig og der kroppen enten ikke lager nok insulin (et hormon som kontrollerer blodsukternivået) eller kroppen ikke klarer å utnytte det insulinet den lager. Legen din vil undersøke om Competact virker som det skal 3 til 6 måneder etter at du begynner å bruke det.

Competact hjelper til å kontrollere glukosenivået i blodet ditt hvis du har type 2 diabetes, ved å hjelpe kroppen din til å bedre nytte seg insulinet den produserer.

2. Hva du må vite før du bruker Competact

Bruk ikke Competact

- dersom du er allergisk overfor pioglitazon, metformin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har eller tidligere har hatt hjertesvikt
- dersom du nylig har hatt et hjerteinfarkt, har alvorlige sirkulasjonsproblemer inkludert sjokk, eller pustevansker
- dersom du har en leversykdom
- dersom du har et høyt alkoholforbruk (enten hver dag eller kun av og til)
- dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se avsnittet "Risiko for laktacidose") eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerte, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt
- dersom du har eller har hatt blærekreft
- dersom du har blod i urinen din, som legen ikke har undersøkt
- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- dersom du har en alvorlig infeksjon eller har for lite væske i kroppen (dehydrert)
- dersom du skal gjennomgå en bestemt type røntgenundersøkelse der du får injisert et fargestoff. Snakk med legen din siden du må stoppe å ta Competact i en periode før og etter undersøkelsen
- dersom du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Competact (se også avsnitt 4).

- dersom du har hjerteproblemer. Enkelte pasienter som fikk samtidig behandling med pioglitazon og insulin mot type 2 diabetes og som hadde hatt hjertesykdom over lang tid eller som tidligere hadde hatt slag, fikk utvikling av hjertesvikt. Informer legen så snart som mulig dersom du får tegn på hjertesvikt, slik som uvanlig kortpustethet, rask vektøkning eller lokale hevelser (ødem)
- dersom du får væskeansamling i kroppen eller du har hjertesviktproblemer, spesielt dersom du er over 75 år. Hvis du tar betennelsesdempende legemidler som også kan forårsake væskeansamling og hevelser, må du informere legen din
- dersom du har en spesiell type diabetisk øyesykdom kalt makulaødem (hevelser på baksiden av øyet), snakk med legen din hvis du merker noen endringer i synet ditt
- dersom du har cyster på eggstokkene (polycystisk ovariesyndrom). Det kan være en økt mulighet for å bli gravid da du kan begynne å få egglosning igjen når du bruker Competact. Hvis dette gjelder deg skal du bruke egnet prevensjon for å unngå faren for graviditet som ikke er planlagt
- dersom du har leverproblemer. Før du begynner med Competact vil det bli tatt en blodprøve av deg for å sjekke leverfunksjonen din. Denne prøven bør gjentas regelmessig. Informer legen din så snart som mulig hvis du får symptomer som kan tyde på leverproblemer (som kvalme av ukjent årsak, oppkast, magesmerter, tretthet, nedsatt matlyst og/eller mørk urin), da det bør sjekkes hvordan leveren din fungerer

Du kan også få redusert antall blodlegemer (anemi).

Risiko for laktacidose

Competact kan forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Snakk med legen din så fort som mulig for flere instruksjoner dersom:

- du vet at du lider av en genetisk nedarvet sykdom som påvirker mitokondriene (komponentene i celler som produserer energi), for eksempel MELAS-syndrom (mitokondriell encefalopati med laktacidose og slagliknende episoder) eller maternalt (fra mor) nedarvet diabetes og døvhets (MIDD).
- du har noen av disse symptomene etter oppstart av metformin: anfall, reduserte kognitive evner, vanskeligheter med kroppsbevegelser, symptomer som tyder på nerveskade (f.eks. smerter eller nummenhet), migræne og døvhets.

Avbryt behandlingen med Competact i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Competact og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Under behandlingen med Competact vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Competact under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Competact og når den kan gjenopptas.

Hypoglykemi

Hvis du bruker Competact sammen med andre legemidler mot diabetes, er det mer sannsynlig at blodsukkeret ditt faller under normalt nivå (hypoglykemi). Hvis du får symptomer på hypoglykemi som svakhet, svimmelhet, økt svetting, rask puls, synsforstyrrelser eller konsentrasjonsvansker, bør du ta sukker for å øke blodsukkernivået ditt igjen. Snakk med lege eller apotek for mer informasjon dersom du ikke er sikker på hvordan du skal kjenne igjen dette. Det anbefales at du har med deg noen sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller sukkerholdig fruktjuice.

Beinbrudd

Det er sett økt antall beinbrudd hos pasienter, særlig kvinner som bruker pioglitazon. Legen vil ta hensyn til dette ved behandling av din diabetes.

Barn og ungdom

Bruk hos barn og ungdom under 18 år er ikke anbefalt.

Andre legemidler og Competact

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Competact før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Competact og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Competact. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- gemfibrozil (brukes til å senke kolesterol)
- rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose og andre infeksjoner)
- cimetidin (brukes til å redusere mengden magesyre)
- glukokortikoider (brukes til behandling av betennelser)
- beta-2-agonister (brukes til behandling av astma)
- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (angiotensinkonverterende enzym (ACE-) hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)

Inntak av Competact sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Competact, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Risiko for laktacidose").

Graviditet og amming

- Snakk med legen din hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Competact er ikke anbefalt under graviditet. Dersom du ønsker å bli gravid, vil legen din vil anbefale deg å slutte å bruke dette legemidlet.
- Du skal ikke bruke Competact hvis du ammer eller planlegger å amme (se avsnittet "Bruk ikke Competact").

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet vil ikke påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner, men vær forsiktig hvis du opplever synsforstyrrelser.

Competact inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Competact

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er en tablett to ganger daglig. Hvis nødvendig vil legen din be deg om å ta en annen dose. Dersom du har nedsatt nyrefunksjon, kan det hende legen din forskriver en lavere dose, som kan bli gitt som separate tabletter med pioglitazon og metformin.

Du bør svelge tablettene sammen med et glass vann. Du kan ta tablettene med eller rett etter et måltid for å redusere sjansen for å få urolig mage.

Hvis du følger en spesiell diett for diabetes, bør du fortsette med denne mens du tar Competact.

Vekten din bør sjekkes med jevne mellomrom. Informer legen din dersom vekten øker.

Legen din vil ta periodevis blodprøver når du tar Competact. Dette gjøres for å sjekke at leveren din fungerer normalt. Minst én gang i året (oftere hvis du er eldre eller har nyreproblemer) vil legen kontrollere at nyrene dine fungerer normalt.

Dersom du tar for mye av Competact

Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, eller hvis andre eller et barn tar av medisinen din, snakk med lege eller apotek umiddelbart. Hvis blodsukkeret ditt faller under normalt nivå kan det økes ved inntak av sukker. Det anbefales at du har med deg noen sukkerbiter, søtsaker, kjeks eller sukkerholdig fruktjuice.

Dersom du har tatt mer Competact enn du skal, kan du få laktacidose (forstyrrelse i melkesyrebalansen). (se avsnittet "Risiko for laktacidose").

Dersom du har glemt å ta Competact

Ta Competact daglig som forskrevet. Hvis du imidlertid glemmer en dose, skal du hoppe over den glemte dosen og bare fortsette med neste dose som normalt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Competact

Competact bør brukes hver dag for å få riktig effekt. Hvis du slutter å bruke Competact kan blodsukkeret gå opp. Snakk med legen din før du avbryter denne behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Competact kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet "Risiko for laktacidose"). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Competact og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.

Blærekreft har sjelden forekommet hos noen pasienter (kan berøre opptil 1 av 100 personer) som tar Competact. Tegn og symptomer omfatter blod i urinen din, smertefull urinering eller plutselig trang til å urinere. Hvis du opplever noe av dette skal du rådføre deg med legen din så fort som mulig.

Beinbrudd har vært rapportert ofte (kan oppleves av inntil 1 av 10 personer) hos kvinnelige pasienter som tar Competact. Det har også vært rapportert om beinbrudd hos mannlige pasienter som tar Competact (hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Hvis du opplever denne bivirkningen, skal du kontakte lege så snart som mulig.

Uklart syn som følge av hevelse (eller væske) i bakre del av øyet (makulaødem) er rapportert (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Ta umiddelbart kontakt med legen hvis du får disse symptomene for første gang. Dersom du allerede har uklart syn og symptomene forverres, skal du også kontakte legen umiddelbart.

Det er rapportert allergiske reaksjoner med ukjent hyppighet (frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) hos pasienter som bruker Competact. Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, inkludert elveblest og opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg som gjør det vanskelig å puste eller svelge, må du slutte å bruke dette legemidlet og kontakte lege øyeblikkelig.

Enkelte pasienter som har tatt Competact har fått følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- diaré
- redusert matlyst

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lokale hevelser (ødemer)
- vektøkning
- hodepine
- luftveisinfeksjon
- synsforstyrrelser
- leddsmerter
- impotens
- blod i urinen
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- nummenhet
- smaksforstyrrelser

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- bihulebetennelse (sinusitt)
- luft i magen (flatulens)
- søvnvansker (insomnia)

Svært sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 brukere)

- redusert mengde vitamin B₁₂ i blodet
- rødhet i huden
- kløe i huden
- hovent og kløende utslett (elveblest)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data)

- leverbetennelse (hepatitt)
- leveren virker ikke så bra som den burde (endret nivå av leverenzymmer)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Competact

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Competact

- Virkestoffer er pioglitazon og meforminhydroklorid. Hver tablett inneholder 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) og 850 mg metforminhydroklorid.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon (K 30), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, hypromellose, makrogol 8000, talkum og titandioksid (E171).

Hvordan Competact ser ut og innholdet i pakningen

Hvite til off-white, ovale, konvekse, filmdrasjerte tabletter (tabletter) merket med '15/850' på den ene siden og '4833M' på den andre.

Tablettene finnes i aluminium/aluminium blisterpakninger med 56 eller 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.