PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Competact 15 mg/850 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 850 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Tablety sú bielej až sivobielej farby, podlhovasté, filmom obalené, označené '15 / 850' na jednej strane a '4833M' na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Competact je určený na druhú líniu liečby dospelých pacientov s diabetes mellitus 2. typu, najmä obéznych pacientov, ktorí nie sú schopní dosiahnuť dostatočnú kompenzáciu diabetu pri použití najvyššej tolerovanej dávky perorálnej monoterapie metformínom.

Po začatí liečby pioglitazónom má byť odpoveď pacientov posúdená po 3 – 6 mesiacoch (napr. zníženie HbA_{1c}). Pokiaľ u pacientov nebola dosiahnutá adekvátna odpoveď, liečba pioglitazónom má byť ukončená. Vzhľadom k potenciálnemu riziku pri dlhodobej liečbe, má byť potvrdené pretrvávanie dosiahnutého prínosu liečby pri nasledujúcich bežných kontrolách (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR ≥ 90 ml/min)
Odporúčaná dávka Competactu je 30 mg/deň pioglitazónu plus 1700 mg/deň metformíniumchloridu (túto dávku je možné dosiahnuť jednou tabletou Competactu 15 mg/850 mg užívanou dvakrát denne).

Titrácia dávky s pioglitazónom (pridanej k optimálnej dávke metformínu) sa má zvážiť skôr, ako pacient prejde na liečbu Competactom.

V klinicky vhodných prípadoch je možné zvážiť priamy prechod z monoterapie metformínom na Competact.

Osobitné skupiny pacientov
Starší pacienti
Vzhľadom na to, že metformín sa vylučuje obličkami a starší pacienti majú tendenciu k zníženej funkcii obličiek, u starších pacientov užívajúcich Competact sa musí pravidelne sledovať funkcia obličiek (pozri časť 4.3 a časť 4.4).

Lekári majú liečbu začať s najmenšou dostupnou dávkou a postupne ju zvyšovať, najmä ak sa pioglitazón užíva spolu s inzulínom (pozri časť 4.4 Retencia tekutín a srdcové zlyhanie).

Poruchy funkcie obličiek
Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov.

Maximálnu dennú dávku metformínu je optimálne potrebné rozdeliť na 2-3 denné dávky. Pred zvážením začiatku liečby metformínom u pacientov s GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Competact, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Pioglitazónu
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Bez úpravy dávky Maximálna denná dávka je 45 mg.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	

Poruchy funkcie pečene
Competact sa nemá používať u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Competactu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety sa majú zapiť pohárom vody. Užívanie Competactu s jedlom alebo krátko po jedle môže znížiť gastrointestinálne symptómy súvisiace s metformínom.

4.3 Kontraindikácie

Competact je kontraindikovaný u pacientov:

- S precitlivenosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- So srdcovým zlyhaním alebo srdcovým zlyhaním v anamnéze (NYHA štádium I až IV)
- S prebiehajúcou rakovinou močového mechúra alebo anamnézou rakoviny močového mechúra
- S nepreskúmanou makroskopickou hematúriou
- S akútnym alebo chronickým ochorením, ktoré môže spôsobiť tkanivovú hypoxiu, ako sú srdcové zlyhanie alebo zlyhanie dýchania, nedávny infarkt myokardu, šok
- S poruchou funkcie pečene
- S akútnou intoxikáciou alkoholom, alkoholizmom
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetickou prekómou
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min)

- S akútnymi stavmi, ktoré môžu ovplyvniť funkciu obličiek ako sú:
  - dehydratácia
  - ťažká infekcia
  - šok
- Intravaskulárne podanie jódových kontrastných látok (pozri časť 4.4)
- Pri dojčení (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s trojkombináciou pioglitazónu a iných perorálnych antidiabetík.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie Competact a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať Competact a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Pacienti so známymi mitochondriálnymi ochoreniami alebo s podozrením na nich:

U pacientov so známymi mitochondriálnymi ochoreniami ako je syndróm mitochondriálnej encefalopatie s laktátovou acidózou a stroke-like epizódy (MELAS) a maternálne dedičným diabetom a hluchotou (MIDD) sa metformín neodporúča kvôli riziku exacerbácie laktátovej acidózy a neurologickým komplikáciám, ktoré môžu viesť k zhoršeniu ochorenia.

V prípade prejavov a príznakov naznačujúcich syndróm MELAS alebo MIDD po užití metformínu sa má liečba metformínom ihneď ukončiť a má sa vykonať okamžité diagnostické vyhodnotenie.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Znížená funkcia obličiek u starších pacientov je častá a asymptomatická. Zvláštna opatrnosť sa má venovať prípadom, kedy môže dôjsť k poruche funkcie obličiek, napríklad na začiatku terapie antihypertenzívami alebo diuretikami a na začiatku liečby NSAID (nesteroidnými protizápalovými liekmi).

Retencia tekutín a srdcové zlyhanie

Pioglitazón môže spôsobiť retenciu tekutín, ktorá môže viesť k exacerbácii alebo precipitácii srdcového zlyhania. V prípade liečby pacientov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre vznik kongestívneho srdcového zlyhania (napr. predchádzajúci infarkt myokardu alebo symptomatické ischemické ochorenie srdca alebo starší pacienti), lekári majú začať s najnižšou dostupnou dávkou a postupne dávku zvyšovať. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky srdcového zlyhania, zvýšenie telesnej hmotnosti alebo edém, najmä u osôb so zníženou srdcovou rezervou. U pacientov liečených pioglitazónom v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze boli hlásené postmarketingové prípady srdcového zlyhania. Keďže inzulín aj pioglitazón môžu viesť k retencii tekutín, súčasné podanie inzulínu a Competactu môže zvyšovať riziko vzniku opuchov. Postregistračný výskyt periférnych edémov a srdcového zlyhania bol hlásený u pacientov, ktorí užívali súčasne pioglitazón s nesteroidnými protizápalovými liekmi, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2. V prípade zhoršenia funkcie srdca sa musí Competact vysadiť.

U pacientov vo veku do 75 rokov s diabetom mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bola vykonaná štúdia s pioglitazónom sledujúca kardiovaskulárne dopady liečby. Pioglitazón alebo placebo boli pridané k už existujúcej antidiabetickej alebo kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Táto štúdia preukázala zvýšenie hlásení o srdcovom zlyhaní, ktoré však neviedlo k zvýšeniu mortality v tejto štúdii.

Starší pacienti

Kvôli zvýšenému nebezpečenstvu závažného srdcového zlyhania treba u starších pacientov zvážiť súčasné užívanie spolu s inzulínom.

S ohľadom na riziká súvisiace s vekom (najmä riziko rakoviny močového mechúra, zlomenín a srdcového zlyhania) treba u starších osôb pred liečbou a počas nej zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Rakovina močového mechúra

Prípady karcinómu močového mechúra boli v meta-analýzach kontrolovaných klinických skúšaní hlásené častejšie v skupinách s pioglitazónom (19 prípadov z 12 506 pacientov, 0,15 %), než v kontrolných skupinách (7 prípadov z 10 212 pacientov, 0,07 %), HR = 2,64 (95 % CI 1,11 – 6,31 p = 0,029). Po vylúčení pacientov, u ktorých bola expozícia sledovaného lieku menšia než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinómu močového mechúra, bolo 7 prípadov (0,06 %) v skupine pioglitazónu a 2 prípady (0,02 %) v kontrolnej skupine. Epidemiologické štúdie tiež naznačovali malé zvýšenie rizika karcinómu močového mechúra u diabetických pacientov liečených pioglitazónom, avšak nie vo všetkych štúdiách sa identifikovalo štatisticky významné zvýšenie rizika.

Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyhodnotiť rizikové faktory rakoviny močového mechúra (medzi riziká patria vek, fajčenie v anamnéze, expozícia niektorým pracovným alebo chemoterapeutickým prípravkom, napr. cyklofosfamidom alebo ak je pacient pred liečbou ožarovaný v oblasti panvy). Pred začatím liečby pioglitazónom treba vyšetriť akúkoľvek makroskopickú hematúriu.

Pri výskyte symptómov makroskopickej hematúrie alebo iných symptómov (napr. dyzúrie alebo nutkania na močenie) vyskytujúcich sa počas liečby majú pacienti bezodkladne kontaktovať svojho lekára.

Sledovanie funkcie pečene

Počas postmarketingového sledovania pioglitazónu sa opísali zriedkavé prípady zvýšených pečeňových enzýmov a hepatocelulárnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Veľmi zriedkavo boli zaznamenané fatálne prípady, avšak priama súvislosť nebola potvrdená.

Z toho dôvodu sa u pacientov liečených Competactom odporúča pravidelné monitorovanie pečeňových enzýmov. Pečeňové enzýmy sa majú skontrolovať pred liečbou Competactom u všetkých pacientov. Liečbu Competactom nie je možné začať u pacientov so zvýšenými východiskovými hladinami pečeňových enzýmov (ALT > 2,5 x horného limitu normy) alebo s akýmikoľvek inými príznakmi ochorenia pečene.

Po začatí liečby Competactom sa odporúča kontrolovať hladiny pečeňových enzýmov v pravidelných intervaloch podľa klinickej potreby. Ak počas liečby Competactom dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT na 3 x hornej hranice normy, hladiny pečeňových enzýmov sa majú čím skôr znovu skontrolovať. Ak hodnoty ALT zostanú > 3 x hornej hranice normy, liečbu je nutné ukončiť. V prípade rozvoja príznakov dysfunkcie pečene, ako je napr. nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesti brucha, únava, nechutenstvo a/alebo tmavý moč, sa musia skontrolovať hladiny pečeňových enzýmov. O tom, či bude pacient naďalej užívať Competact, rozhodne klinické zhodnotenie stavu a laboratórne vyšetrenia. Ak sa u pacienta spozoruje žltačka, liek je nutné vysadiť.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V klinických skúšaniach s pioglitazónom sa pozorovalo od dávky závislé zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré mohlo nastať kvôli hromadeniu tuku a v niektorých prípadoch v spojení s retenciou tekutín. V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti príznakom srdcového zlyhania, a preto sa má u pacientov starostlivo sledovať ich hmotnosť.

Hematológia

Počas liečby pioglitazónom sa pozorovalo mierne zníženie hladiny hemoglobínu (relatívne zníženie o 4 %) a hematokritu (relatívne zníženie o 4,1 %) v súlade s hemodilúciou. Podobné zmeny boli pozorované u pacientov liečených metformínom (relatívne zníženie hemoglobínu o 3 - 4 % a hematokritu o 3,6 - 4,1 %) v porovnávacích kontrolovaných skúšaniach s pioglitazónom.

Hypoglykémia

U pacientov liečených pioglitazónom v rámci dvojitej perorálnej liečby so sulfonylmočovinou existuje riziko vzniku hypoglykémie závislej od dávky, preto môže byť potrebné zníženie dávky sulfonylmočoviny.

Poruchy zraku

Počas postmarketingového sledovania boli zaznamenané hlásenia vzniku alebo zhoršenia diabetického makulárneho edému so zníženou ostrosťou videnia v súvislosti s tiazolidíndiónmi, zahŕňajúc pioglitazón. U mnohých z týchto pacientov bol zaznamenaný súbežný periférny edém. Nie je zrejmé či je alebo nie je priama náväznosť medzi pioglitazónom a makulárnym edémom, ale lekári predpisujúce liek musia venovať zvýšenú pozornosť prípadnému vzniku makulárneho edému ak pacienti uvádzajú poruchy ostrosti videnia; je treba zvážiť oftalmologické vyšetrenie.

Chirurgický zákrok

Keďže Competact obsahuje metformín, užívanie sa musí počas chirurgického zákroku pod celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestézou prerušiť. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpoklady, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie Competact a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Syndróm polycystických vaječníkov

V dôsledku prehĺbenia účinku inzulínu môže liečba pioglitazónom viesť k obnoveniu ovulácie u pacientok so syndrómom polycystických ovárií. U týchto pacientok môže existovať riziko otehotnenia. Pacientky si musia byť vedomé rizika tehotenstva a ak si ho želajú alebo ak nastane, liečbu pioglitazónom je nutné ukončiť (pozri časť 4.6).

Iné

Zvýšený výskyt zlomenín u žien bol pozorovaný v súhrnnej analýze zlomenín ako nežiaducich reakcií z randomizovaných, kontrolovaných dvojito zaslepených klinických skúšaní (pozri časť 4.8).

Vypočítaná incidencia zlomenín bola 1,9 fraktúr na 100 pacientorokov u žien liečených pioglitazónom oproti 1,1 fraktúr na 100 pacientorokov u žien liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tomto súbore je teda 0,8 fraktúr na 100 pacientorokov používania.

Niektoré epidemiologické štúdie naznačujú, že zvýšené riziko zlomenín u mužov a žien je približne rovnaké. Pri dlhodobej liečbe pacientov pioglitazónom sa má zvážiť riziko zlomenín (pozri časť 4.8).

Pioglitazón sa má užívať opatrne počas súbežného podávania inhibítorov (napr. gemfibrozil) alebo induktorov (napr. rifampicín) cytochrómu P450 2C8. Glykemickú kompenzáciu je potrebné starostlivo monitorovať. Je potrebné tiež zvážiť úpravu dávky pioglitazónu v rámci doporučeného dávkovania alebo zmeny v liečbe diabetu (pozri časť 4.5).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli vykonané žiadne formálne interakčné štúdie s Competactom. Nasledujúce údaje zobrazujú informácie, ktoré sú dostupné pre jednotlivé liečivá (pioglitazón a metformín).

Metformín

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča
Alkohol
Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

Jódové kontrastné látky
Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa Competact musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvyšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Katiónové lieky, ktoré sa vylučujú obličkovým tubulárnym sekrétom (napr. cimetidín) môžu pôsobiť s metformínom nezlúčiteľne pre spoločné obličkové tubulárne systémy prenosu. Štúdia prevedená na siedmych zdravých dobrovoľníkoch ukázala, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dva krát denne zvýšil systematickú expozíciu metformínu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %. Z tohoto dôvodu je potrebné dôkladné sledovanie regulácie glykémie, úprava dávky v rámci odporúčaného dávkovania a v prípade spolu-užívania kationóvých liekov eliminovaných obličkovým tubulárnym vylučovaním sa majú zvážiť zmeny v liečbe diabetikov.

Pioglitazón

Súbežné podávanie pioglitazónu a gemfibrozilu (inhibítor cytochrómu P450 2C8) vedie k 3-násobnému zvýšeniu AUC pioglitazónu. Keďže existuje možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich udalostí závislých na dávke, môže byť potrebné znížiť dávku pioglitazónu pri súčasnom podávaní s gemfibrozilom. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4). Súčasné podávanie pioglitazónu s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k 54 %-nému zníženiu AUC pioglitazónu. Pri súčasnom podávaní s rifampicínom môže byť potrebné zvýšiť dávku pioglitazónu. Glykemická kompenzácia sa má starostlivo monitorovať (pozri časť 4.4).

Glukokortikoidy (systémové a lokálne použitie), beta-2-agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú účinnosť. Pacient musí byť o tomto informovaný a jeho hladina cukru v krvi musí byť častejšie kontrolovaná, a to hlavne na začiatku liečby. V prípade potreby sa má dávka antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

Je možné, že ACE-inhibítory znížia hladinu cukru v krvi. V prípade potreby sa má dávka antidiabetika upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón významne neovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumónu a metformínu. V štúdiách vykonaných u človeka sa nezistila indukcia hlavných indukovateľných podtypov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* štúdiách sa nezistila inhibícia žiadneho podtypu cytochrómu P450. Z toho dôvodu sa nepredpokladajú interakcie s liekmi, ktoré sú metabolizované týmito enzýmami, napr. perorálne kontraceptíva, cyklosporín, blokátory kalciového kanála a inhibítory HMGCoA reduktázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické alebo klinické údaje o gravidných alebo dojčiacich ženách vystavených účinku Competactu.

Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u mužov a žien

Competact sa neodporúča ženám v reprodukčnom veku, ktoré neužívajú antikoncepciu. Ak si pacientka želá otehotnieť, liečba Competactom sa musí prerušiť.

Gravidita

Riziko spojené s pioglitazónom
Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pioglitazónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogenný vplyv, ale preukázali toxické pôsobenie na plod (fetotoxicitu) súvisiace s farmakologickým účinkom (pozri časť 5.3).

Riziko spojené s metformínom
Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogenné účinky. Malé klinické štúdie nepreukázali metformín ako látku, ktorá má malformačny účinok.

Competact sa nemá používať počas tehotenstva. Ak k otehotneniu dôjde, liečba Competactom sa musí prerušiť.

Dojčenie

Tak pioglitazón ako metformín sa nachádzajú v mlieku laktujúcich potkanov. Nie je známe, či dojčenie vedie k expozícii dieťaťa liekom. Competact sa preto nesmú užívať dojčiace ženy (pozri časť 4.3).

Fertilita

V štúdiách fertility s pioglitazónom vykonaných na zvieratách nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie, impregnáciu alebo index fertility.

Pokiaľ bol metformín podávaný v dávkach dosahujúcich 600 mg/kg/deň, čo je približne trojnásobok maximálnej odporúčanej dennej dávky pre človeka v porovnaní s povrchom tela, fertilita samcov alebo samíc potkanov nebola ovplyvnená.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Competact nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacienti, ktorí majú skúsenosti s poruchou videnia majú byť upozornení pred riadením vozidiel alebo obsluhou strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vykonali sa klinické štúdie s tabletami Competactu ako aj so súbežne používaným pioglitazónom a metformínom (pozri časť 5.1). Na začiatku terapie sa môžu objaviť bolesti brucha, hnačka, strata chuti do jedla, nevoľnosť a vracanie, tieto nežiaduce reakcie sú časté, ale v mnohých prípadoch sa vyriešia spontánne. Laktátová acidóda je závažný nežiaduci účinok, ktorý sa môže vyskytnúť veľmi zriedkavo (< 1/10 000) (pozri časť 4.4) a ďalšie nežiaduce reakcie ako sú zlomenina kosti, zvýšenie telesnej hmotnosti a opuch sa môžu vyskytnúť často (≥ 1/100 až < 1/10) (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie hlásené v dvojito zaslepených štúdiách a postmarketingovom sledovaní sú zoradené v súlade s MedDRA podľa tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie výskytu. Výskyt je definovaný nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé < 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej incidencie a v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Nežiaduca reakcia	**Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií**		
	Pioglitazón	**Metformín**	**Competact**
Infekcie a nákazy			
infekcie horných dýchacích ciest	časté		časté
sínusitída	menej časté		menej časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			

Nežiaduca reakcia	Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií		
	Pioglitazón	**Metformín**	**Competact**
rakovina močového mechúra	menej časté		menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému			
anémia			časté
Poruchy imunitného systému			
precitlivenosť a alergické reakcie[1]	neznáme		neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy			
znížené vstrebávanie vitamínu B12[2]		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
laktátová acidóza		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému			
hypestézia	časté		časté
nespavosť	menej časté		menej časté
bolesť hlavy			časté
poruchy chuti		časté	časté
Poruchy oka			
poruchy videnia[3]	časté		časté
makulárny edém	neznáme		neznáme
Poruchy gastrointestinál-neho traktu [4]			
bolesti brucha		veľmi časté	veľmi časté
hnačka		veľmi časté	veľmi časté
flatulencia			menej časté
strata chuti do jedla		veľmi časté	veľmi časté
nevoľnosť		veľmi časté	veľmi časté
vracanie		veľmi časté	veľmi časté
Poruchy pečene a žlčových ciest			
hepatitída [5]		neznáme	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
erytém		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
svrbenie		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
žihľavka		veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
zlomenina kosti[6]	časté		časté
artralgia			časté
Poruchy obličiek a močových ciest			
hematúria			časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			
erektilná dysfunkcia			časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
edém[7]			časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
zvýšenie telesnej hmotnosti[8]	časté		časté
zvýšená hladina alanínamino-transferázy[9]	neznáme		neznáme
abnormálne výsledky pečeňových testov[5]		neznáme	neznáme

Popis vybraných nežiaducich účinkov

[1] Po uvedení lieku na trh boli hlásené reakcie precitlivenosti u pacientov liečených pioglitazónom. Tieto reakcie zahrňujú anafylaxiu, angioedém a žihľavku.

[2] Pri dlhodobom užívaní metformínu sa pozorovalo znížené vstrebávanie vitamínu B12 so znížením hladín v plazme. Odporúča sa zváženie takejto etiológie v prípade, ak má pacient megaloblastickú anémiu.

[3] Poruchy videnia boli pozorované hlavne na začiatku liečby a súviseli so zmenami hladiny glukózy v krvi, spôsobenými dočasnou zmenou turgoru a refrakčného indexu očných šošoviek.

[4] Gastrointestinálne poruchy sa najčastejšie objavujú na začiatku terapie a v mnohých prípadoch sa vyriešia spontánne.

[5] Ojedinelé hlásenia: abnormality pri vyšetreniach funkčnosti pečene alebo hepatitída po prerušení užívania metformínu prestali.

[6] Bola vykonaná súhrnná analýza zlomenín hlásených ako nežiaduca reakcia v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaniach kontrolovaných komparátorom, ktoré zahŕňali 8 100 pacientov liečených pioglitazónom a 7 400 pacientov liečených komparátorom po dobu až 3,5 roka.
Bol pozorovaný zvýšený výskyt zlomenín u žien užívajúcich pioglitazón (2,6 %) v porovnaní s komparátorom (1,7 %). Zvýšenie početnosti výskytu zlomenín nebolo pozorované u mužov liečených pioglitazónom (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %).V 3,5 ročnej štúdii PROactive došlo ku zlomeninám u 44/870 (5,1 %; 1,0 zlomenina na 100 pacientorokov) pacientok liečených pioglitazónom v porovnaní so zlomeninami u 23/905 (2,5 %; 0,5 zlomenín na 100 pacientorokov) pacientok liečených komparátorom. Pozorované navýšenie rizika zlomenín u žien liečených pioglitazónom v tejto štúdii je tak 0,5 zlomenín na 100 pacientorokov používania. U mužov liečených pioglitazónom (1,7 %) nebolo pozorované zvýšenie rizika zlomenín oproti komparátoru (2,1 %). Po uvedení lieku na trh boli hlásené zlomeniny kosti u mužov aj u žien (pozri časť 4.4).

[7] V aktívnych porovnávacích kontrolovaných štúdiách bol pozorovaný výskyt edémov u 6,3 % pacientov liečených metformínom a pioglitazónom, zatiaľ čo doplnenie sulfonylmočoviny k liečbe metformínom malo za následok edému 2,2 % pacientov. Edémy boli mierne až stredne závažné a zvyčajne si nevyžadovali ukončenie liečby.

[8] V kontrolovaných skúšaniach s aktívnym komparátorom bol pri podávaní pioglitazónu ako monoterapie priemerný prírastok telesnej hmotnosti 2 - 3 kg za rok. V kombinovaných štúdiách pioglitazónu pridávaného k metformínu bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 1,5 kg za rok.

[9] V klinických skúšaniach s pioglitazónom bol výskyt zvýšenia ALT nad trojnásobok horného limitu normy rovnaký ako po placebe, ale nižší ako v porovnávacích skupinách s metformínom alebo sulfonylmočovinou. Priemerné hladiny pečeňových enzýmov boli pri liečbe pioglitazónom znížené.

V kontrolovaných klinických skúšaniach bol výskyt srdcového zlyhania pri liečbe pioglitazónom rovnaký ako pri placebe alebo v skupine liečenej metformínom alebo sulfonylmočovinou, ale bol zvýšený pri podávaní v kombinovanej liečbe s inzulínom. V štúdii s pacientami s preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením bol výskyt závažného srdcového zlyhania o 1,6 % vyšší s pioglitazónom ako s placebom, keď boli tieto pridané k liečbe zahrnujúcej inzulín. V tejto štúdii to však neviedlo k zvýšeniu mortality. V tejto štúdii u pacientov liečených pioglitazónom a inzulínom vo veku ≥ 65 rokov bolo vyššie percento so srdcovým zlyhaním v porovnaní s pacientmi, ktorí mali menej ako 65 rokov (9,7 % oproti 4 %).
U pacientov liečených inzulínom bez pioglitazónu bol výskyt srdcového zlyhania 8,2 % vo veku ≥ 65 rokov oproti 4,0 % pacientov, ktorí boli mladší ako 65 rokov. Srdcové zlyhanie bolo pozorované pri podávaní pioglitazónu v praxi a častejšie, keď sa pioglitazón podával v kombinácii s inzulínom alebo u pacientov so srdcovým zlyhaním v anamnéze (pozri časť 4.4).

<u>Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie</u>

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách pacienti užívali vyššie dávky pioglitazónu ako je najvyššia odporúčaná dávka 45 mg denne. Maximálna zaznamenaná dávka 120 mg/deň počas štyroch dní, potom 180 mg/deň počas siedmich dní bola bez akýchkoľvek príznakov.

Silné predávkovanie metformínom (alebo výskyt súčasných rizikových faktorov pre laktátovú acidózu) môžu viesť k laktátovej acidóze, ktorá je medicínsky naliehavou udalosťou a pacient musí byť hospitalizovaný.

Najúčinnejším spôsobom odstránenia laktátu a metformínu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky používané pri diabete, kombinácie perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi. ATC kód: A10BD05.

Competact kombinuje dve antidiabetické liečivá so vzájomne sa dopĺňajúcimi mechanizmami účinku na zlepšenie kompenzácie diabetu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu: pioglitazón, člen tiazolidíndiovej skupiny a metformíniumchlorid, člen skupiny biguanidov. Tiazolidíndióny účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia inzulínovej rezistencie a biguanidy účinkujú hlavne prostredníctvom zníženia endogénnej tvorby glukózy v pečeni.

Kombinácia pioglitazónu a metformínu

Tableta fixnej kombinácie dávok pioglitazónu 15 mg/metformínu 850 mg podávaná dvakrát denne (N = 201), pioglitazón v dávke 15 mg podávaný dvakrát denne (N = 189) a metformín v dávke 850 mg dvakrát denne (N = 210) boli hodnotené u pacientov s diabetes mellitus typu 2 s priemernou východzou hodnotou $HbA_{1c} \geq 9,5$ % v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii paralelných skupín. Predchádzajúca liečba antidiabetikami sa prerušila na 12 týždňov pred meraním východzích (baseline) parametrov. Po 24 týždňoch liečby bol hlavný cieľový bod, odchýlka od východzej hladiny HbA_{1c}, -1,83 % v skupine pacientov užívajúcich kombináciu v porovnaní s -0,96 % v skupine s pioglitazónom ($p < 0,0001$) a -0,99 % v skupine s metformínom ($p < 0,00001$).

Bezpečnostný profil sledovaný v tejto štúdii odrážal známe nežiaduce účinky pozorované pri jednotlivých liekoch a nepriniesol žiadne nové bezpečnostné otázky.

Pioglitazón

Účinky pioglitazónu sú pravdepodobne sprostredkované znížením inzulínovej rezistencie. Zdá sa, že pioglitazón účinkuje prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), ktorá vedie k zvýšeniu citlivosti na inzulín v bunkách pečene, tukového tkaniva a kostrového svalstva u zvierat. Zistilo sa, že liečba pioglitazónom znižuje výdaj glukózy v pečeni a zvyšuje periférnu elimináciu glukózy v prípade inzulínovej rezistencie.

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu sa vplyvom liečby pioglitazónom zlepšuje kontrola glykémie nalačno aj po jedle. Lepšia kontrola glykémie je spojená so znížením plazmatických koncentrácií inzulínu nalačno aj po jedle. Na stanovenie času, po ktorom dochádza k zlyhaniu liečby (definovaný výskytom $HbA_{1c} \geq 8,0$ % po prvých 6 mesiacoch liečby), bolo predĺžené trvanie klinického skúšania porovnávajúceho monoterapiu pioglitazónom s monoterapiou gliklazidom na dva roky. Analýza podľa Kaplana-Meiera preukázala kratší čas do zlyhania liečby u pacientov liečených gliklazidom

v porovnaní s pioglitazónom. Kontrola glykémie (definovaná ako HbA_{1c} < 8,0 %) sa po dvoch rokoch udržala u 69 % pacientov liečených pioglitazónom v porovnaní s 50 % pacientov liečených gliklazidom. V dvojročnej štúdii porovnávajúcej kombinované podávanie metformínu spolu s pioglitazónom alebo gliklazidom bola kontrola glykémie meraná ako priemerná zmena HbA_{1C} od počiatočnej hodnoty podobná v prvom roku liečby v obidvoch skupinách. V druhom roku bolo zhoršenie HbA_{1c}menšie u pioglitazónu v porovnaní s gliklazidom.

V placebom kontrolovanom skúšaní boli pacienti s nedostatočnou glykemickou kompenzáciou i napriek trojmesačnému obdobiu optimalizácie liečby inzulínom randomizovaní k liečbe pioglitazónom alebo placebom po dobu 12 mesiacov. Pacienti užívajúci pioglitazón mali priemerné zníženie HbA_{1c} o 0,45 % v porovnaní s pacientami, ktorí pokračovali v podávaní samotného inzulínu a v skupine pacientov liečených pioglitazónom došlo ku zníženiu dávky inzulínu.

Analýza HOMA ukázala, že pioglitazón zlepšuje funkciu beta-buniek a rovnako zvyšuje senzitivitu na inzulín. Dvojročné klinické štúdie ukázali pretrvávanie tohto účinku.

V jednoročných klinických skúšaniach pioglitazón viedol ku štatisticky významnému zníženiu pomeru albumín/kreatinín v porovnaní s počiatočným stavom.

Účinok pioglitazónu (45 mg v monoterapii verzus placebo) u diabetikov 2. typu sa skúmal v krátkom skúšaní trvajúcom 18 týždňov. Pioglitazón bol spojený s významným nárastom telesnej hmotnosti. Viscerálny tuk bol významne znížený, kým podiel extraabdominálneho tuku bol zvýšený. Zmeny distribúcie telového tuku účinkom pioglitazónu boli sprevádzané zlepšením inzulínovej senzitivity. Vo väčšine klinických skúšaní sa v porovnaní s placebom pozorovalo zníženie celkovej plazmatickej hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvýšenie hladiny HDL cholesterolu s malým, ale klinicky nevýznamným zvýšením hladiny LDL cholesterolu. Pri porovnaní s placebom, metformínom a gliklazidom v klinických skúšaniach trvajúcich až dva roky pioglitazón redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridov a voľných mastných kyselín a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. V porovnaní s placebom pioglitazón štatisticky významne nezvýšil hladinu LDL cholesterolu, kým u metformínu a gliklazidu bolo pozorované jej zníženie. V 20-týždňovej štúdii pioglitazón redukoval hladinu triglyceridov nalačno a tiež zlepšil postprandiálnu hypertriglyceridémiu svojím účinkom na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v pečeni. Tieto účinky boli nezávislé od účinkov pioglitazónu na glykémiu a boli štatisticky významne odlišné od účinkov glibenklamidu.

V štúdii PROactive so sledovaním kardiovaskulárnych dopadov liečby bolo 5 238 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a preexistujúcim významným makrovaskulárnym ochorením randomizovaných k podávaniu pioglitazónu alebo placeba k už existujúcej antidiabetickej a kardiovaskulárnej liečbe po dobu až 3,5 roka. Populácia štúdie mala vekový priemer 62 rokov; priemerné trvanie diabetu bolo 9,5 roka. Približne tretina pacientov dostávala inzulín v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonylmočovinou. Vhodní pacienti museli mať jedno alebo viac z nasledovných ochorení: infarkt myokardu, mozgová príhoda, perkutánny kardiálny zákrok alebo bypass koronárnej artérie, akútny koronárny syndróm, ischemické ochorenie srdca alebo periférne arteriálne obštrukčné ochorenie. Takmer polovica pacientov mala už v minulosti infarkt myokardu a približne 20 % malo mozgovú príhodu. Približne polovica populácie štúdie spĺňala aspoň dve z kardiovaskulárnych vstupných kritérií. Takmer všetci (95 %) užívali kardiovaskulárne lieky (betablokátory, ACE-inhibítory, antagonisty angiotenzínu II, blokátory kalciového kanála, nitráty, diuretiká, kyselina acetylsalicylová, statíny, fibráty).

Hoci štúdia zlyhala z hľadiska primárneho koncového bodu, ktorým bola kombinácia mortality z rôznych príčin, nefatálneho infarktu myokardu, mozgovej príhody, akútneho koronárneho syndrómu, amputácie nohy, koronárnej revaskularizácie a revaskularizácie nohy, výsledky naznačujú, že neexistujú žiadne dlhodobé kardiovaskulárne problémy súvisiace s podávaním pioglitazónu. Avšak, výskyt edému, prírastku hmotnosti a srdcového zlyhania sa zvýšil. Nebolo pozorované žiadne zvýšenie mortality zo srdcového zlyhania.

<u>Metformín</u>

Metformín je biguanid s antihyperglykemickými účinkami znižujúci ako bazálnu, tak aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nevyvoláva hypoglykémiu.

Metformín môže pôsobiť tromi mechanizmami:

- znížením tvorby glukózy v pečeni inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy
- miernym zvýšením citlivosti na inzulín vo svaloch, zlepšením periférneho vychytávania glukózy a jej využitia
- spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformín stimuluje syntézu glykogénu v bunkách pôsobením na glykogénsyntázu. Metformín zvyšuje transportnú kapacitu určitých typov membránových transportných mechanizmov pre glukózu (GLUT-1 a GLUT-4).

U ľudí, nezávisle od ovplyvnenia glykémie, pôsobí metformín priaznivo na metabolizmus lipidov. To bolo dokázané pri terapeutických dávkach v kontrolovaných, stredne dlhodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformín znižuje hladinu celkového cholesterolu, hladinu LDLc a hladiny triglyceridov.

Prospektívna randomizovaná (UKPDS) štúdia potvrdila dlhodobý prínos intenzívnej kontroly cukru v krvi u diabetu mellitus 2. typu. Analýza výsledkov obéznych pacientov liečených metformínom po zlyhaní samotnej diéty ukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika komplikácií súvisiacich s diabetom u skupiny s metformínom (29,8 udalostí/1 000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 udalostí/1 000 pacientorokov), p = 0,0023 a oproti skupinám s kombinovanou sulfonylmočovinou a s monoterapiou inzulínom (40,1 udalostí/1 000 pacientorokov), p = 0,0034
- signifikantné zníženie absolútneho rizika mortality súvisiaceho s diabetom: metformín 7,5 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 udalostí/1 000 pacientorokov, p = 0,017
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 udalostí/1 000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 udalostí/1 000 pacientorokov (p = 0,011) a oproti skupinám s kombinovanou sulfonylmočovinou a s monoterapiou inzulínom 18,9 udalostí/1 000 pacientorokov (p = 0,021)
- signifikantné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 udalostí/1 000 pacientorokov, samotná diéta 18 udalostí/1 000 pacientorokov (p = 0,01).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Competact vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s diabetom mellitus 2. typu. Pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Competact

Bioekvivalentné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ukázali, že Competact bol biologicky ekvivalentný voči dávkam pioglitazónu a metformínu podaným ako samostatné tablety.

Jedlo nemalo žiadny účinok na hodnoty AUC a C_{max} pioglitazónu, keď sa Competact podával zdravým dobrovoľníkom. Avšak, v prípade užitia metformínu s jedlom bola hodnota AUC a C_{max} nižšia (13 % a 28 % v tomto poradí). T_{max} bol jedlom posunutý o približne 1,9 h pri pioglitazóne a 0,8 h pri metfomíne.

Nasledujúce údaje zobrazujú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv Competactu.

Pioglitazón

Absorpcia
Pioglitazón sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie nezmeneného pioglitazónu v plazme sa obyčajne dosiahnu 2 hodiny po jeho podaní. V dávkovacom intervale 2 - 60 mg sa zistilo proporcionálne zvyšovanie koncentrácie liečiva v plazme v závislosti od veľkosti podanej dávky. Rovnovážny stav sa dosiahne po 4 - 7 dňoch podávania lieku. Opakované podávanie lieku nevedie ku kumulácii liečiva ani jeho metabolitov. Príjem potravy neovplyvňuje vstrebávanie liečiva. Absolútna biologická dostupnosť pioglitazónu je vyššia ako 80 %.

Distribúcia
Odhadovaný distribučný objem pioglitazónu u ľudí je 0,25 l/kg.

Pioglitazón a všetky jeho aktívne metabolity sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny (> 99 %).

Biotransformácia
Pioglitazón sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni hydroxyláciou alifatických metylénových skupín, k čomu dochádza prevažne prostredníctvom cytochrómov P450 2C8, hoci v malom rozsahu sa týchto procesov môžu zúčastniť aj iné izoformy. Tri zo šiestich identifikovaných metabolitov sú aktívne (M-II, M-III a M-IV). Ak vezmeme do úvahy aktivitu, koncentrácie a väzbu na plazmatické bielkoviny, pioglitazón a metabolit M-III majú rovnakú účinnosť. Príspevok metabolitu M-IV k účinnosti je približne trojnásobný v porovnaní s pioglitazónom, kým aktivita metabolitu M-II je minimálna.

V *in vitro* štúdiách sa nepreukázalo, že by pioglitazón inhiboval niektorý podtyp cytochrómu P450. U ľudí sa nedokázala indukcia hlavných indukovateľných izoenzýmov cytochrómu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčných štúdiách sa ukázalo, že pioglitazón nemá významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku digoxínu, warfarínu, fenprokumónu a metformínu. Súbežné podávanie pioglitazónu s gemfibrozilom (inhibítor cytochrómu P450 2C8) alebo s rifampicínom (induktor cytochrómu P450 2C8) vedie k zvýšeniu resp. zníženiu plazmatickej koncentrácie pioglitazónu (pozri časť 4.5).

Eliminácia
U ľudí sa po perorálnom podaní izotopom značeného pioglitazónu zachytila vyššia úroveň rádioaktivity v stolici (55 %) a nižšia úroveň v moči (45 %). U zvierat je možné stanoviť v moči alebo v stolici len malé množstvo nezmeneného pioglitazónu. U človeka je priemerný polčas eliminácie nezmeneného pioglitazónu z plazmy 5-6 hodín a jeho aktívnych metabolitov 16 - 23 hodín.

Starší pacienti
U 65-ročných a starších osôb je farmakokinetika pioglitazónu v rovnovážnom stave podobná ako u mladých osôb.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
Pacienti s poruchou funkcie obličiek majú nižšie plazmatické koncentrácie pioglitazónu a jeho metabolitov ako osoby s normálnou funkciou obličiek, hoci hodnota perorálneho klírensu východiskovej nemetabolizovanej látky je podobná. Z toho dôvodu sa nemení koncentrácia voľného (neviazaného) pioglitazónu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene
Celková plazmatická koncentrácia pioglitazónu sa mení iba pri zväčšení distribučného objemu. Z toho dôvodu je vlastný klírens znížený spolu s vyšším podielom voľnej frakcie pioglitazónu.

Metformín

Absorpcia
Po perorálnom podaní metformínu sa t_{max} dosiahne za 2,5 h. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg tablety metformínu je u zdravých jedincov približne 50 - 60 %. Po perorálnom podaní bola neabsorbovaná frakcia v stolici 20 - 30 %.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformínu závislá od dávky a je neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformínu je nelineárna. Pri zvyčajných dávkach a dávkovacích schémach metformínu sa dosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie počas 24 - 48 h a sú obvykle menšie než 1 μg/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách nepresiahli maximálne plazmatické hladiny metformínu (C_{max}) 4 μg/ml ani pri maximálnych dávkach.

Podanie s jedlom znižuje rozsah a mierne predlžuje absorpciu metformínu. Po podaní dávky 850 mg bola pozorovaná o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % zníženie v AUC a 35-minútové predĺženie času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie. Klinický význam tohto zníženia nie je známy.

Distribúcia
Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Metformín prechádza do erytrocytov. Maximálne hladiny v krvi sú nižšie ako maximálne hladiny v plazme a objavujú sa približne v rovnakom čase. Erytrocyty predstavujú s najväčšou pravdepodobnosťou sekundárny distribučný kompartment. Stredný V_d je v rozsahu medzi 63 - 276 l.

Biotransformácia
Metformín sa vylučuje v nezmenenej forme močom. U ľudí neboli identifikované žiadne metabolity.

Eliminácia
Renálny klírens metformínu je > 400 ml/min, čo naznačuje, že metformín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnom podaní je zrejmý konečný eliminačný polčas približne 6,5 h. Pri poruche funkcie obličiek je renálny klírens znížený v porovnaní s kreatinínom, a preto je eliminačný polčas predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformínu v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách s kombinovaným Competactom. Nasledujúce údaje sú zistenia zo štúdií vykonaných s jednotlivo podávaným pioglitazónom alebo metformínom.

Pioglitazón

V toxikologických štúdiách sa po opakovanom podávaní pioglitazónu myšiam, potkanom, psom a opiciam jednotne pozorovalo zvýšenie objemu plazmy spojené s hemodilúciou, anémiou a reverzibilnou excentrickou hypertrofiou srdca. Okrem toho sa zistilo zvýšené ukladanie tuku a infiltrácia. Tieto nálezy boli pozorované u všetkých druhov pri plazmatických koncentráciách ≤ 4 násobok expozície voči lieku v klinickej praxi. V štúdiách na zvieratách sa zistilo obmedzenie rastu plodu, čo je možné pripísať účinku pioglitazónu na zníženie hyperinzulinémie u matky a zvýšenie inzulínovej rezistencie počas tehotenstva, čím sa znižuje dostupnosť metabolických substrátov potrebných pre rast plodu.

V početných *in vitro* aj *in vivo* štúdiách skúmajúcich genotoxický potenciál sa táto vlastnosť u pioglitazónu nepotvrdila. U potkanov dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 2 roky sa pozoroval zvýšený výskyt hyperplázie (u samcov a samíc) a nádorov močového mechúra (u samcov).

Vznik a prítomnosť močových kameňov s následným podráždením a hyperpláziou boli stanovené ako fyziologický základ pre pozorovanie tumorogénnej odpovede u samčích potkanov. 24-mesačná štúdia zameraná na mechanizmus účinku u samčích potkanov preukázala, že podávanie pioglitazónu vplýva na zvýšený výskyt hyperplastických zmien v močovom v mechúre. Diétna acidifikácia výrazne

znížila, ale neodstránila výskyt nádorov. Prítomnosť mikrokryštálov zhoršil hyperplastickú odpoveď, ale nebol považovaný za primárnu príčinu hyperplastických zmien. Vplyv na ľudí, vzhľadom na tumorogénnu odpoveď u samcov potkanov, nemožno vylúčiť.

U myší oboch pohlaví sa nepozorovala žiadna tumorogénna odpoveď na pioglitazón. Hyperplázia močového mechúra sa nezistila u psov ani u opíc dostávajúcich pioglitazón v dĺžke najviac 12 mesiacov.

Na zvieracom modeli familiárnej adenomatóznej polypózy (FAP) viedla liečba ďalšími dvoma tiazolidíndiónmi k zvýšenému počtu nádorov v hrubom čreve. Význam tohto nálezu nie je známy.

Metformín

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Mikrokryštalická celulóza
Povidón (K30)
Sodná soľ kroskarmelózy
Magnéziumstearát

Film tablety
Hypromelóza
Makrogol 8000
Mastenec
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové blistre.
Balenia obsahujúce 56, 112 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28/07/2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25/04/2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky.
http://www.ema.europa.eu

PRÍLOHA II

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. DRŽITELIA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Írsko

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Competact 15 mg/850 mg filmom obalené tablety

pioglitazón/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (vo forme hydrochloridu) a 850 mg metformíniumchloridu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
56 tabliet
112 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Competact 15 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Competact 15 mg/850 mg tablety
pioglitazón/metformíniumchlorid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

SKRATKY PRE DNI V TÝŽDNI PRE BALENIE PODĽA KALENDÁRNYCH DNÍ

7 tabletový blister	14 tabletový blister	
Po	Po 1	Po 2
Ut	Ut 1	Ut 2
St	St 1	St 2
Št	Št 1	Št 2
Pi	Pi 1	Pi 2
So	So 1	So 2
Ne	Ne 1	Ne 2

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Competact 15 mg/850 mg filmom obalené tablety
pioglitazón/metformíniumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:
1. Čo je Competact a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Competact
3. Ako užívať Competact
4. Možné vedľajšie účinky
5 Ako uchovávať Competact
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Competact a na čo sa používa

Competact obsahuje pioglitazón a metformín. Sú to antidiabetiká používané na liečbu diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadujúca podávanie inzulínu) u dospelých, ak liečba samotným metformínom nie je dostatočná. Cukrovka 2. typu sa obyčajne objavuje v dospelom veku, najmä ako dôsledok nadváhy a keď telo neprodukuje dostatok inzulínu (hormónu, ktorý kontroluje hladinu cukru v krvi) alebo nedokáže účinne využiť inzulín, ktorý vyprodukuje. Váš lekár po 3 až 6 mesiacoch od začatia užívania lieku skontroluje, či u vás Competact pôsobí.

Ak máte cukrovku 2. typu Competact pomáha regulovať hladinu cukru vo vašej krvi tým, že váš organizmus lepšie využíva inzulín, ktorý sa v ňom tvorí.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Competact

Neužívajte Competact
- ak ste alergický na pioglitazón, metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6.1).
- ak trpíte na srdcové zlyhanie alebo ste trpeli na srdcové zlyhanie v minulosti.
- ak ste v poslednom čase prekonali srdcový infarkt, máte určité problémy s obehovým systémom vrátane šoku, alebo ťažkosti s dýchaním.
- ak máte ochorenie pečene.
- v prípade nadmernej konzumácie alkoholu (buď denne alebo z času na čas).
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, laktátovou acidózou (pozri časť „Riziko laktátovej acidózy“) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu;
- ak máte alebo ste mali rakovinu močového mechúra.
- ak sa vo vašom moči vyskytuje krv, ktorú váš lekár nevyšetril.
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek,
- ak k máte závažnú infekciu alebo ste dehydrovaný.

- ak plánujete absolvovať určité RTG vyšetrenie s kontrastnou látkou, obráťte sa na svojho lekára, keďže budete musieť na určité obdobie pred a po vyšetrení prerušiť užívanie Competactu.
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia
Predtým ako začnete užívať Competact, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika (tiež pozri časť 4.)
- ak máte problémy so srdcom. U niektorých pacientov s dlhotrvajúcim diabetes mellitus 2. typu a srdcovou poruchou alebo predchádzajúcou mozgovou príhodou, ktorí boli liečení pioglitazónom a inzulínom, sa vyvinulo srdcové zlyhanie. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú príznaky srdcového zlyhania, ako sú nezvyčajné namáhavé dýchanie alebo prudké zvýšenie telesnej hmotnosti alebo lokalizovaný opuch (edém).
- ak trpíte zadržiavaním vody (retencia tekutín) alebo máte problémy so srdcovým zlyhaním, najmä ak máte viac ako 75 rokov. V prípade, že užívate protizápalové lieky, ktoré môžu tiež spôsobiť zadržiavanie tekutín a opuchy, oznámte to svojmu lekárovi.
- ak máte špeciálny typ očného diabetického ochorenia s názvom makulárny edém (opuch zadnej časti oka), obráťte sa na svojho lekára v prípade, že zaznamenáte akékoľnek zmeny videnia.
- ak máte cysty na vaječníkoch (syndróm polycystických vaječníkov). Existuje tu zvýšené riziko otehotnenia, pretože počas užívania Competactu môžete opakovane ovulovať. Ak sa vás to týka, použite vhodnú antikoncepciu, aby ste predišli možnému neplánovanému tehotenstvu.
- ak máte problémy s pečeňou. Predtým ako začnete užívať Competact, bude vám odobratá vzorka krvi kvôli kontrole funkcie vašej pečene. Toto sa môže opakovať v pravidelných intervaloch. Ihneď oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú prejavy poukazujúce na problémy s pečeňou (ako sú nevoľnosť bez vysvetlenia, vracanie, bolesti brucha, únava, strata chuti do jedla a/alebo tmavý moč) bude vám skontrolovaná funkcia pečene.

Môže tiež dôjsť k poklesu počtu krviniek (anémii).

Riziko laktátovej acidózy
Competact môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcom hladovaní alebo požívaní alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ktorý vám poskytne ďalšie pokyny, ak:

- viete, že máte geneticky dedičné ochorenie negatívne ovplyvňujúce mitochondrie (zložky v bunkách produkujúce energiu) ako je syndróm MELAS (mitochondriálna encefalopatia, myopatia, laktátová acidóza a stroke-like epizódy) alebo maternálne dedičným diabetom a hluchotou (MIDD),
- sa u vás po začatí liečby metformínom vyskytnú niektoré z nasledujúcich príznakov: záchvat, znížené poznávacie schopnosti, ťažkosti s pohyblivosťou, príznaky naznačujúce poškodenie nervov (napr. bolesť alebo necitlivosť), migréna a hluchota.

Krátkodobo prestaňte užívať Competact, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou (výrazna strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka, vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Okamžite prestaňte užívať Competact a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.
Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:
- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),

- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Počas liečby liekom Competact váš lekár skontrolujte funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Competact. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Competact.

Hypoglykémia
Ak užívate Competact s ďalšími liekmi na cukrovku, je viac pravdepodobné, že hladina cukru vo vašej krvi klesne pod normálnu hodnotu (hypoglykémia). Ak sa u vás vyskytnú príznaky hypoglykémie ako je slabosť, závrat, nadmerné potenie, rýchly tlkot srdca, porucha videnia alebo ťažkosti so sústredením sa, užite cukor v nejakej forme na znovuzvýšenie hladiny cukru v krvi. Ak si nie ste istý, ako to rozpoznať, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom ohľadne ďalších informácií. Odporúča sa nosiť so sebou kocky cukru, sladkosti, sušienky alebo sladkú ovocnú šťavu.

Zlomeniny
Bol zaznamenaný vyšší počet zlomenín u pacientov, najmä u žien, ktoré užívali pioglitazón. Túto skutočnosť bude váš lekár pri liečbe cukrovky brať do úvahy.

Deti a dospievajúci
Neodporúča sa používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Competact
Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Competact pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Competact.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetrili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Competactu. Je obzvlášť dôležité, aby ste to oznámili u nasledujúcich liekov:
- gemfibrozil (používaný na zníženie cholesterolu)
- rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy a iných infekcií)
- cimetidín (používaný na zníženie žalúdočnej kyseliny)
- glukokortidoidy (používané na liečbu zápalov)
- beta-2-agonisty (používané na liečbu astmy)
- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká).
- lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX 2, ako napríklad ibuprofén a celekoxib).
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a antagonisty receptora angiotenzínu II).

Competact a alkohol
Vyhnite sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Competact, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Riziko laktátovej acidózy“).

Tehotenstvo a dojčenie
- oznámte svoju lekárovi ak ste tehotná, ak predpokladáte, že ste tehotná alebo plánujete otehotnieť. Competact sa neodporúča v tehotenstve. Ak plánujete otehotnieť, lekár vám odporučí prerušiť užívanie tohto lieku.
- neužívajte Competact, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť (pozri časť „Neužívajte Competact“).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Tento liek neovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ale buďte opatrný, ak zaznamenáte poruchu videnia.

Competact obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Competact

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna tableta užívaná dvakrát denne. V prípade potreby vám lekár môže odporučiť iné dávkovanie. Ak máte zníženú funkciu obličiek, váš lekár vám môže predpísať nižšiu dávku, ktorú bude možno potrebné podávať ako rôzne tablety pioglatizónu a metformínu.

Tablety sa majú zapiť pohárom vody. Odporúča sa užívanie s jedlom alebo tesne po jedle, čím sa znižuje možnosť žalúdočných a brušných problémov.

Ak dodržiavate špeciálnu diétu pri cukrovke, pokračujte v nej aj počas liečby Competactom.

Vašu hmotnosť je potrebné sledovať v pravidelných intervaloch; ak dôjde k jej zvýšeniu, informujte o tom svojho lekára.

Váš lekár vám, počas liečby Competactom, bude pravidelne vyšetrovať krv. Tieto vyšetrenia slúžia na kontrolu funkcie pečene. Minimálne raz ročne (v prípade starších osôb alebo problémov s obličkami častejšie) vám váš lekár skontroluje, či vaše obličky fungujú normálne.

Ak užijete viac Competactu, ako máte
Ak náhodou užijete nadmerný počet tabliet, alebo ak niekto iný, prípadne dieťa, užije váš liek, okamžite vyhľadajte pomoc lekára alebo lekárnika. Hladina cukru vo vašej krvi môže klesnúť pod normálnu hodnotu a môže byť zvýšená požitím cukru. Odporúča sa preto nosiť so sebou kocky cukru, sladkosti, sušienky alebo sladkú ovocnú šťavu.
Ak ste užili viac Competactu, ako ste mali, môže sa u vás vyskytnúť laktátová acidóza (pozri časť “Riziko laktátovej acidózy”).

Ak zabudnete užiť Competact
Užívajte Competact denne podľa predpisu. V prípade, že zabudnete užiť dávku, vynechajte dávku a užite nasledujúcu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Competact
Competact sa má užívať každý deň, aby účinkoval správne. Ak prestanete Competact užívať, hladina cukru vo vašej krvi sa môže zvýšiť. Pred ukončením liečby sa poraďte so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia ukaždého.

Competact môže spôsobiť veľmi zriedkavý (môže postihovať až 1 z 10 000 osôb), ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Riziko laktátovej acidózy“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Competact a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu,** pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.

U pacientov užívajúcich Competact bol zaznamenaný menej častý výskyt rakoviny močového mechúra (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí). Medzi prejavy a príznaky patria krv v moči, pálenie pri močení alebo náhle nutkanie na močenie. Ak máte niektoré z týchto príznakov, kontaktujte čo najskôr svojho lekára.

U žien užívajúcich Competact boli často hlásené (môže postihnúť až 1 z 10 ľudí) zlomeniny kostí a taktiež u mužov užívajúcich Competact (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov). Ak sa u vás vyskytne tento vedľajší účinok, oznámte to čo najskôr svojmu lekárovi.

Bol zaznamenaný výskyt neostrého videnia v dôsledku opuchu (alebo tekutiny) v zadnej časti oka (makulárny edém) (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). Pri prvom objavení sa týchto príznakov, kontaktujte čo najskôr svojho lekára. Ak už máte nejasné videnie a príznaky sa zhoršili, tiež sa poraďte čím skôr so svojim lekárom.

U pacientov užívajúcich Competact boli hlásené alergické reakcie s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). Ak máte závažnú alergickú reakciu, vrátane žihľavky a opuchu tváre, perí, jazyka alebo hrdla, ktoré môžu sťažiť dýchanie alebo prehĺtanie, prerušte užívanie tohto lieku a okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

U niektorých pacientov užívajúcich Competact sa vyskytli nasledovné vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)
- bolesť brucha
- nevoľnosť (nausea)
- vracanie
- hnačka
- strata chuti do jedla

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí)
- miestne opuchy (edémy)
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- bolesť hlavy
- infekcie dýchacej sústavy
- porucha videnia
- bolesť kĺbov
- impotencia
- krv v moči
- zníženie počtu krviniek (anémia)
- znížená citlivosť
- poruchy chuti

Menej časté (môže postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí)
- zápal prinosových dutín (sínusitída)
- nafukovanie
- nespavosť (insomnia)

Veľmi zriedkavé (môže postihovať až 1 z 10 000 osôb)
- zníženie hladiny vitamínu B_{12} v krvi

- začervenanie kože
- svrbenie kože
- vystúpená a svrbivá vyrážka (žihľavka)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
- zápal pečene (hepatitída)
- pečeň nefunguje tak, ako by mala (zmeny v enzýmoch pečene)

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Competact

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po "EXP". Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Competact obsahuje
- Liečivá sú pioglitazón a metformíniumchlorid. Každá tableta obsahuje 15 mg pioglitazónu (ako hydrochlorid) a 850 mg metformíniumchloridu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, povidón (K 30), sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát, hypromelóza, makrogol 8000, mastenec a oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Competact a obsah balenia
Filmom obalené tablety (tablety) sú bielej až sivobielej farby, podlhovastné, vypuklého tvaru, s označením ‘15 / 850’ na jednej strane a ‘4833M’ na druhej.
Sú dodávané v hliník/hliníkových blistroch s počtom v baleniach po 56 alebo 112 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemecko

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/