BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Competact 15 mg/850 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 850 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Tabletterna är vita till benvita, ovala, filmdragerade och märkta "15/850" på ena sidan och "4833M" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Competact är indicerat som andra linjens behandling av vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2, speciellt överviktiga patienter, som inte uppnår tillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin som monoterapi.

Efter behandlingsstart med pioglitazon skall patienten kontrolleras efter 3 till 6 månader för att se att effekten av behandlingen är tillfredställande (t.ex. reduktion av HbA_{1c}). Hos patienter som inte responderar tillfredställande skall pioglitazonbehandlingen avslutas. På grund av möjliga risker med långtidsanvändning skall behandlingen utvärderas av läkare med jämna mellanrum för att säkra att effekten av behandlingen kvarstår (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)
Den rekommenderade dosen Competact är30 mg pioglitazon per dag plus 1700 mg metforminhydroklorid per dag (given som 1 tablett Competact 15 mg/850 mg 2 gånger dagligen).

Dostitrering med pioglitazon (som tillägg till den optimala dosen av metformin) bör övervägas innan behandling ändras till Competact.

När så är kliniskt motiverat kan direkt övergång från metformin i monoterapi till Competact övervägas.

Speciella patientgrupper
Äldre
Eftersom metformin utsöndras via njurarna och äldre patienter har tendens till minskad njurfunktion, bör äldre patienter som tar Competact få sin njurfunktion regelbundet kontrollerad (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Behandlingen skall inledas med lägsta tillgängliga dos och dosen skall sedan ökas gradvis, särskilt när pioglitazon används i kombination med insulin (se avsnitt 4.4 Vätskeretention och hjärtsvikt).

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Den maximala dygnsdosen av metformin ska helst delas upp i 2–3 dagliga doser. Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.
Om ingen lämplig styrka av Competact finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazon
60–89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Ingen dosjustering Maximal dagliga dos är 45 mg.
45–59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
30–44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	
< 30	Metformin är kontraindicerat.	

Nedsatt leverfunktion
Competact bör inte användas av patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt av Competact hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas med ett glas vatten. Intag av Competact tillsammans med eller strax efter födointag kan minska förekomsten av gastrointestinala symtom förknippade med metformin.

4.3 Kontraindikationer

Competact är kontraindicerat för patienter med:

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- hjärtsvikt eller tidigare kända episoder av hjärtsvikt (NYHA stadium I till IV)
- blåscancer eller tidigare blåscancer
- outredd makroskopisk hematuri
- akut eller kronisk sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi såsom hjärt- eller respirationssvikt, nyligen genomgången myokardinfarkt, chock
- nedsatt leverfunktion
- akut alkoholintoxikation, alkoholism
- alla typer av akut metabolisk acidos (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidos)
- diabetisk pre-koma
- svårt nedsatt njurfunktiont (GFR < 30 ml/min)
- akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen, till exempel:
    - dehydrering
    - allvarlig infektion

- chock
- intravaskulär administrering av joderande kontrastmedel (se avsnitt 4.4)
- amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns ingen klinisk erfarenhet av Competact i trippelkombination med andra orala antidiabetika.

Laktacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska Competact behandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta Competact och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet (< 7,35), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Patienter med kända eller misstänkta mitokondriella sjukdomar:

Metformin rekommenderas inte till patienter med kända mitokondriella sjukdomar, såsom mitokondriell encefalopati med laktacidos och strokeliknande episoder (MELAS-syndrom) och maternellt nedärvd diabetes och dövhet (MIDD), på grund av risken för exacerbation av laktacidos och neurologiska komplikationer som kan förvärra sjukdomen.

Vid tecken och symtom som tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter intag av metformin ska behandlingen med metformin sättas ut omedelbart och patienten utvärderas diagnostiskt utan dröjsmål.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Asymtomatisk nedsatt njurfunktion ses ofta hos äldre. Speciell försiktighet bör iakttas i situationer där njurfunktionen kan försämras, till exempel vid start av antihypertensiv behandling eller behandling med diuretika eller när behandling med ett NSAID-preparat påbörjas.

Vätskeretention och hjärtsvikt

Pioglitazon kan ge upphov till vätskeretention, vilket kan förvärra eller utlösa hjärtsvikt. Vid behandling av patienter med minst en riskfaktor för hjärtsvikt (t ex tidigare hjärtinfarkt eller symtomgivande kranskärlssjukdom, eller äldre) skall läkaren påbörja behandlingen med den lägsta möjliga dosen, som sedan ökas stegvis. Patienterna skall observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning eller ödem, särskilt de patienter som har reducerad hjärtreserv. Fall

av hjärtsvikt har rapporterats efter det att preparatet börjat marknadsföras, när pioglitazon använts i kombination med insulin eller av patienter med tidigare hjärtsvikt. Eftersom både insulin och pioglitazon kan ge vätskeretention kan samtidig tillförsel av insulin och Competact öka risken för ödem. Efter marknadsintroduktion har fall av perifera ödem och hjärtsvikt rapporterats hos patienter som samtidigt använt pioglitazon och icke-steroida antiinflammatoriska medel inklusive selektiva COX-2 hämmare. Behandlingen med pioglitazon skall avbrytas om hjärtstatus försämras.

En studie som utvärderar pioglitazons kardiovaskulära effekter har utförts på patienter yngre än 75 år med diabetes mellitus typ 2 och med redan befintlig, större makrovaskulär sjukdom. Pioglitazon eller placebo gavs som tillägg till pågående behandling mot diabetes och kardiovaskulär sjukdom i upp till 3,5 år. En ökning av antalet hjärtsviktsrapporter sågs, vilket emellertid inte ledde till en ökad mortalitet i denna studie.

Äldre

Kombinationsbehandling med insulin skall övervägas mycket noga till äldre patienter på grund av ökad risk för allvarlig hjärtsvikt.

På grund av åldersrelaterade risker (speciellt blåscancer, frakturer och hjärtsvikt), skall fördelar och risker vägas noga mot varandra både innan uppstart och under behandling av äldre patienter.

Blåscancer

I en metaanalys över kontrollerade kliniska studier rapporterades blåscancer oftare för patienter som fått pioglitazon (19 fall hos 12 506 patienter, 0,15 %) jämfört med kontrollgrupperna (7 fall hos 10 212 patienter, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % CI 1,11–6,31), p = 0,029). Efter uteslutande av patienter som exponerats för studieläkemedel i mindre än ett år vid diagnostidpunkten för blåscancer kvarstod 7 fall för pioglitazon (0,06 %) och 2 fall (0,02 %) in kontrollgrupperna. Epidemiologiska studier har också antytt att det finns en liten ökad risk för blåscancer hos diabetiker som behandlats med pioglitazon, även om alla studier inte har påvisat någon statistiskt signifikant ökad risk.

Riskfaktorer för blåscancer skall utvärderas innan uppstart med pioglitazonbehandling (riskfaktorer inkluderar ålder, rökvanor, yrkesmässig exponering för vissa kemikalier eller behandling med kemoterapi, t.ex. cyklofosfamid eller tidigare strålning i pelvisregionen). Makroskopisk hematuri skall undersökas innan behandling med pioglitazon startas.

Patienter skall uppmanas att genast söka kontakt med sin läkare om makroskopisk hematuri, eller andra symptom som dysuri eller urinträngningar uppkommer under behandling.

Kontroll av leverfunktion

Sällsynta fall av förhöjda leverenzymvärden och hepatocellulär dysfunktion med pioglitazon har rapporterats efter marknadsföring (se avsnitt 4.8). Även om dödsfall har rapporterats i mycket sällsynta fall, har något samband inte fastställts.
Det rekommenderas därför att leverenzymer kontrolleras regelbundet hos patienter som behandlas med Competact. Leverenzymer skall kontrolleras före behandlingsstart med pioglitazon hos alla patienter. Behandling med Competact skall inte påbörjas hos patienter med förhöjda leverenzymvärden (ALAT > 2,5 gånger övre normalgräns) eller med något annat tecken på leversjukdom.

Efter påbörjad behandling med Competact rekommenderas regelbunden kontroll av leverenzymer efter kliniskt behov. Om ALAT-värdet ökar till 3 gånger övre normalgräns under Competact behandlingen, skall förnyad kontroll av leverenzymnivåerna göras så snart som möjligt. Om ALAT-värdet kvarstår på > 3 gånger övre gräns för normalvärdet skall behandlingen avbrytas. Om en patient får symtom på leverdysfunktion, t ex oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi och/eller mörk urin skall leverenzymerna kontrolleras. Beslut om fortsatt behandling av patienten med Competact

skall grundas på klinisk bedömning i avvaktan på utvärdering av laboratoriesvar. Om gulsot observeras ska läkemedlet sättas ut.

Viktökning

Dosberoende viktökning observerades i de kliniska studierna med pioglitazon, vilket kan bero på ansamling av fett och i vissa fall vätskeretention. I vissa fall kan viktuppgång vara ett symtom på hjärtsvikt, och därför bör vikten noggrant följas.

Hematologi

En liten reduktion av hemoglobin (i genomsnitt 4 % relativ reduktion) och hematokrit (4,1 % relativ reduktion), som följd av hemodilution, observerades under behandling med pioglitazon. Liknande förändringar (hemoglobin 3-4 % och hematokrit 3,6-4,1 %, relativ reduktion) observerades hos patienter som behandlats med metformin i kontrollerade jämförande prövningar med pioglitazon.

Hypoglykemi

Patienter som behandlas med pioglitazon i kombination med en sulfonureid (dubbelbehandling), kan löpa risk för dosrelaterad hypoglykemi. En dosreduktion av sulfonureiden kan vara nödvändig.

Ögonsjukdomar

Fall av ny eller förvärrad diabetiskt makulaödem med försämrad synskärpa med tiazolidindioner inklusive pioglitazon har förekommit efter marknadsföring. Många av dessa patienter rapporterade samtidigt perifert ödem. Det är oklart huruvida det finns ett direkt samband mellan pioglitazon och makulaödem men förskrivare bör uppmärksamma eventuell förekomst av makulaödem om patienter rapporterar störningar i synskärpa. En lämplig oftalmologisk undersökning bör övervägas.

Kirurgiska ingrepp

Eftersom Competact innehåller metforminhydroklorid måste det sättas ut vid operation som sker under narkos, spinalbedövning eller epiduralbedövning. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Competact ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Polycystiskt ovariesyndrom

Som en följd av förstärkt insulinaktivitet kan behandling med pioglitazon medföra att ägglossningen återkommer hos patienter med polycystiskt ovariesyndrom. Dessa patienter kan vara i riskzonen för graviditet. Patienterna bör vara medvetna om risken för graviditet, och om en patient önskar bli gravid eller om graviditet inträffar skall behandlingen avbrytas (se avsnitt 4.6).

Övrigt

I en sammanslagen analys av biverkningar avseende benfrakturer från randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar sågs en ökad incidens av benfrakturer hos kvinnor (se avsnitt 4.8).

Den beräknade frakturincidensen var 1,9 frakturer per 100 patientår hos kvinnor behandlade med pioglitazon och 1,1 frakturer per 100 patientår hos kvinnor som behandlades med ett

jämförelsepreparat. Den observerade överrisken för frakturer hos pioglitazonbehandlade kvinnor som observerats i detta underlag är därför 0,8 frakturer per 100 patientår med behandling.

Vissa epidemiologiska studier har visat en liknande ökad risk för frakturer hos både män och kvinnor. Risken för fraktur bör beaktas vid långtidsbehandling av patienter med pioglitazon (se avsnitt 4.8).

Pioglitazon skall användas med försiktighet vid samtidig administrering av CYP450 2C8-hämmare (t ex gemfibrozil) eller -inducerare (t ex rifampicin). Glykemisk kontroll skall monitoreras noggrant. Ändring av pioglitazondosen inom det rekommenderade dosintervallet eller ändringar i diabetesbehandlingen skall övervägas (se avsnitt 4.5).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte utförts några formella interaktionsstudier med Competact. Följande uppgifter återger den tillgängliga informationen för de aktiva substanserna (pioglitazon och metformin)

Metformin

Samtidig användning rekommenderas inte
Alkohol
Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel
Competact ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

Kombinationer som kräver försiktighet
Vissa läkemedel kan försämra njurfunktionen vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID-, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, i synnerhet loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in i kombination med Competact krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Katjoniska läkemedel som elinieras genom renal tubulär sekretion (t.ex. cimetidin) kan eventuellt interagera med metformin genom att konkurrera om gemensamma tubulära transportvägar i njurarna. En studie på sju friska frivilliga försökspersoner visade att cimetidin 400 mg, givet två gånger dagligen, ökade den systemiska exponeringen (AUC) för metformin med 50 % och C_{max} med 81 %. När katjoniska läkemedel som elimineras renalt genom tubulär sekretion ges samtidigt, bör därför noggrann monitorering av glykemisk kontroll, dosjustering inom det rekommenderade doseringsintervallet och ändring i diabetesbehandlingen övervägas.

Pioglitazon

Samtidig administrering av pioglitazon och gemfibrozil (en hämmare av CYP450 2C8) har rapporterats resultera i en 3-faldig ökning av AUC för pioglitazon. Eftersom det föreligger en ökad risk för dosrelaterade biverkningar, kan en minskning av pioglitazondosen vara nödvändig, när gemfibrozil ges samtidigt. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen skall övervägas (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering av pioglitazon och rifampicin (en inducerare av CYP450 2C8) har rapporterats resultera i en minskning med 54 % av AUC för pioglitazon. Pioglitazondosen kan behöva ökas när rifampicin ges samtidigt. Noggrann monitorering av den glykemiska kontrollen skall övervägas (se avsnitt 4.4).

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk verkan. Patienter bör informeras och blodglukosnivån övervakas oftare, speciellt i början av behandlingen. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedel justeras under behandling med sådana medel och vid avbrytande av sådan behandling.

ACE-hämmare kan sänka blodglukosnivån. Om nödvändigt måste dosen av antidiabetesmedlet justeras under behandling med sådana medel och vid avbrytande av sådan behandling.

Interaktionsstudier har visat att pioglitazon inte har någon relevant effekt varken på farmakokinetiken eller farmakodynamiken av digoxin, warfarin, fenprocoumon och metformin. Studier på människa tyder inte på någon induktion av det viktigaste inducerbara cytokromet P450, 1A, 2C8/9 och 3A4. *In vitro*-studier har inte visat hämning av någon subtyp av cytokrom P450. Interaktioner med substanser som metaboliseras av dessa enzymer, t ex perorala antikonceptionsmedel, ciklosporin, kalciumblockerare och HMG CoA-reduktashämmare, förväntas inte.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga tillgängliga prekliniska eller kliniska data över gravida eller ammande kvinnor som exponerats för Competact**.**

Kvinnor i fertil ålder / Preventivmedel för män och kvinnor

Competact rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. Om en patient önskar bli gravid, skall behandlingen med Competact avbrytas.

Graviditet

Risk kopplad till pioglitazon
Adekvata humandata från behandling av gravida kvinnor med pioglitazon saknas. Djurstudier har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter men har visat fostertoxicitet kopplad till den farmakologiska verkan (se avsnitt 5.3).

Risk kopplad till metformin
Djurstudier har inte visat reproduktionstoxikologiska effekter. Mindre kliniska prövningar har inte visat fostermissbildningar med metformin.

Competact ska inte användas under graviditet. Om en graviditet inträffar, ska behandlingen med Competact avbrytas.

Amning

Både pioglitazon och metformin har påvisats i mjölk hos digivande råttor. Det är inte känt om amning leder till att barnet exponeras för läkemedlet. Competact ska därför inte användas av kvinnor som ammar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I fertilitetsstudier på djur med pioglitazon fann man inga effekter på parning, befruktning eller fertilitetsindex.

Fertiliteten hos han-eller honråttor påverkades inte av metformin när det gavs i doser upp till 600 mg/kg/dag, vilket är ungefär tre gånger den maximala rekommenderade humana dygnsdosen baserat på kroppsyta-jämförelser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Compectact har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock bör patienter som upplever synrubbningar vara försiktiga när de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier har utförts med både Competact-tabletter och samtidigt administrerat pioglitazon och metformin (se avsnitt 5.1). Vid behandlings början kan buksmärta, diarré, aptitlöshet, illamående och kräkningar förekomma, dessa reaktioner är mycket vanliga men försvinner oftast av sig självt. Laktacidos är en allvarlig reaktion som kan förekomma i mycket sällsynta fall (< 1/10 000) (se avsnitt 4.4). Övriga reaktioner som benfraktur, viktökning och ödem kan vara vanligt förekommande (≥ 1/100, < 1/10) förekomma (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Lista på biverkningar som rapporterats i dubbelblinda studier och efter marknadsföring följer nedan. De är ordnade efter organsystem och absolut frekvens enligt MedDRA-terminologin. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000); mycket sällsynta (< 1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje organklassificering anges biverkningarna efter fallande grad av incidens och fallande grad av allvarlighet.

Biverkningar	**Biverkningsfrekvens**		
	Pioglitazon	**Metformin**	**Competact**
Infektioner och infestationer			
övre luftvägsinfektion	vanliga		vanliga
sinuit	mindre vanliga		mindre vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			
blåscancer	mindre vanliga		mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet			
anemi			vanliga
Immunsystemet			
överkänslighets- och allergiska reaktioner[1]	ingen känd frekvens		ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition			
minskning av absorption av Vitamin B12[2]		mycket sällsynta	mycket sällsynta
laktatacidos		mycket sällsynta	mycket sällsynta
Psykiska störningar			
hypoestesi	vanliga		vanliga
sömnlöshet	mindre vanliga		mindre vanliga
huvudvärk			vanliga
smakstörningar		vanliga	vanliga
Ögon			
Synstörningar[3]	vanliga		vanliga
makulaödem	ingen känd frekvens		ingen känd frekvens
Magtarmkanalen[4]			
buksmärtor		mycket vanliga	mycket vanliga
diarré		mycket vanliga	mycket vanliga

Biverkningar	Biverkningsfrekvens		
	Pioglitazon	**Metformin**	**Competact**
flatulens			mindre vanliga
förlorad aptit		mycket vanliga	mycket vanliga
illamående		mycket vanliga	mycket vanliga
kräkningar		mycket vanliga	mycket vanliga
Lever och gallvägar			
hepatit[5]		ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad			
erytem		mycket sällsynta	mycket sällsynta
klåda		mycket sällsynta	mycket sällsynta
urtikaria		mycket sällsynta	mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
benfraktur[6]	vanliga		vanliga
artralgi			vanliga
Njurar och urinvägar			
hematuri			vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			
erektil dysfunktion			vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
ödem[7]			vanliga
Undersökningar			
viktökning[8]	vanliga		vanliga
ökning av alaninaminotransferas[9]	ingen känd frekvens		ingen känd frekvens
onormala leverfunktions prover[5]		ingen känd frekvens	ingen känd frekvens

Beskrivning av vissa biverkningar

[1]Efter marknadsintroduktion har överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som har behandlats med pioglitazon. Dessa reaktioner omfattar anafylaxi, angioödem och urtikaria.

[2]Minskning av absorption av vitamin B_{12} med sänkta serumnivåer har setts vid långtidsanvändnng av metformin. Beaktande av sådan etiologi rekommenderas om en patient uppvisar megaloplastisk anemi.

[3]Synstörningar har rapporterats framförallt i början av behandlingen, och dessa har samband med förändringar i blodglukosnivåer på grund av temporär förändring av linsens vätskefyllnad och brytningsindex.

[4]Gastrointestinala biverkningar uppträder oftast vid start av behandling och upphör spontant i de flesta fall.

[5]Isolerade rapporter: abnorma leverfunktionstest eller hepatit som upphörde då behandling med metformin avbröts.

[6]En sammanslagen analys gjordes av biverkningsrapporter avseende benfrakturer från randomiserade, kontrollerade, dubbelblinda kliniska prövningar med jämförelsepreparat på över 8100 patienter behandlade med pioglitazon och 7 400 patienter behandlade med jämförelsepreparat, i upp till 3,5 år. En högre frakturincidens observerades hos kvinnor som behandlades med pioglitazon (2,6 %) jämfört med kvinnor som behandlades med jämförelsepreparat (1,7 %). Någon ökning i frakturincidens

observerades inte hos män som behandlades med pioglitazon (1,3 %) jämfört med jämförelsepreparat (1,5 %). I den 3,5-åriga PROactive-studien hade 44/870 (5,1 %, 1,0 frakturer per 100 patientår) av de pioglitazonbehandlade kvinnliga patienterna frakturer jämfört med 23/905 frakturer (2,5 %, 0,5 frakturer per 100 patientår) av de kvinnliga patienter som behandlades med jämförelsepreparat. Den observerade ökningen av risken för frakturer för kvinnor som behandlades med pioglitazon i denna studie motsvarar därför 0,5 frakturer per 100 patientårs användning. Någon ökning i frakturincidens observerades inte hos män som behandlades med pioglitazon (1,7 %) jämfört med jämförelsepreparat (2,1 %). Efter marknadsintroduktion har frakturer rapporterats hos både manliga och kvinnliga patienter (se avsnitt 4.4).

[7]I kontrollerade kliniska prövningar med aktivt jämförelsepreparat rapporterades ödem hos 6,3 % av patienter behandlade med metformin och pioglitazon, medan tillägg av av sulfonurea till metforminbehandling resulterade i ödem hos 2,2 % av patienterna. De rapporterade ödemfallen var av mild till måttlig karaktär och krävde ingen utsättning av behandling.

[8]I kontrollerade kliniska prövningar med aktivt jämförelsepreparat var viktökningen med pioglitazon som monoterapi i genomsnitt 2-3 kg under ett år. I kombinationsförsök med pioglitazon och metformin erhölls en genomsnittlig viktökning under ett år på 1,5 kg.

[9]I kliniska prövningar med pioglitazon var förekomsten av ALAT-förhöjning, som var tre gånger högre än övre gränsen för normalvärdet, lika med placebo men mindre än den som observerades i kontrollgruppen som fick metformin eller sulfonureid. Medelvärdet på leverenzymerna reducerades vid behandling med pioglitazon.

Frekvensen rapporterade fall av hjärtsvikt i kontrollerade kliniska studier med pioglitazon var densamma som i kontrollgrupperna som fick placebo, metformin respektive sulfonureid, men var förhöjd vid kombinationsbehandling med insulin. I en studie på patienter med redan befintlig, större makrovaskulär sjukdom var incidensen allvarlig hjärtsvikt 1,6 % högre för pioglitazon jämfört med placebo när det gavs som tilläggsbehandling till insulin. Dock ledde detta inte till en ökning av mortaliteten i studien. I denna studie på patienter som fick pioglitazon och insulin, sågs en större andel patienter med hjärtsvikt i åldersgruppen ≥ 65 år jämfört med dem under 65 år (9,7 % jämfört med 4,0 %). Hos patienter som fick insulin utan pioglitazon var incidensen av hjärtsvikt 8,2 % hos patienter ≥ 65 år jämfört med 4,0 % hos patienter under 65 år. Efter marknadsintroduktion av pioglitazon har fall av hjärtsvikt rapporterats och det rapporterats oftare vid kombinationsbehandling med insulin eller hos patienter med tidigare hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I kliniska studier har patienter intagit pioglitazon i högre doser än den rekommenderade maximala dosen på 45 mg dagligen. Den högsta rapporterade dosen som intagits, 120 mg/dag under fyra dagar, följt av 180 mg/dag under sju dagar, rapporterades inte ha gett upphov till några symtom.

En stor överdos av metformin (eller samtliga risker för laktacidos) kan leda till laktacidos, vilket är medicinskt akuttillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Den mest effektiva metoden för att avlägsna laktat och metformin är hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diabetesläkemedel, kombinationer av orala blodglukossänkande läkemedel, ATC-kod: A10BD05

Competact kombinerar två antidiabetika med komplementerande verkningsmekanism för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med typ 2 diabetes mellitus: pioglitazon tillhör en klass av antidiabetika som benämns tiazolidindioner och metforminhydroklorid är en biguanid. Tiazolidindioner verkar främst genom att reducera insulinresistensen och biguanider genom att minska den endogena glukosproduktionen i levern.

Pioglitazon och metformin i kombination

Tabletten med den fasta doskombinationen pioglitazon 15 mg/metformin 850 mg två gånger dagligen (N = 201), pioglitazon 15 mg två gånger dagligen (N = 189) och metformin 850 mg två gånger dagligen (N = 210) utvärderades på patienter med diabetes mellitus typ 2 med ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 9,5 % i en randomiserad, dubbelblind parallellgruppsstudie. Tidigare diabetesläkemedel sattes ut under 12 veckor före mätningarna av utgångsvärdet. Efter 24 veckors behandling var den primära endpointen, medelförändring av HbA_{1c} från utgångsvärdet, -1,83 % i kombinationsgruppen jämfört med -0,96 % i pioglitazongruppen ($p < 0,0001$) och -0,99 % i metformingruppen ($p < 0,0001$).

Den säkerhetsprofil som sågs i denna studie speglade de kända biverkningar som ses med de enskilda läkemedlen och tydde ej på några nya säkerhetsproblem.

Pioglitazon

Pioglitazons effekt utövas sannolikt genom minskad insulinresistens. Pioglitazon förefaller fungera genom aktivering av specifika nukleärreceptorer (ppar-gamma), vilket leder till ökad insulinkänslighet i lever-, fett- och skelettmuskelceller hos djur. Behandling med pioglitazon har visat sig reducera glukosproduktionen i levern och öka perifert omhändertagande av glukos vid insulinresistens.

Fastande och postprandial glykemisk kontroll förbättras hos patienter med typ 2 diabetes mellitus. Den förbättrade glykemiska kontrollen sätts i samband med en minskning av plasmainsulinkoncentrationen såväl vid fasta som efter måltid. En klinisk studie där pioglitazon jämfördes med monoterapi av gliclazid förlängdes till två år för att utvärdera tid till behandlingssvikt (definierad som ett värde på $HbA_{1c} \geq 8$ % efter de första sex månadernas behandling). Kaplan-Meier analys visade att tiden till behandlingssvikt var kortare hos patienter som behandlats med gliclazid jämfört med dem som erhållit pioglitazon. Efter två år kvarstod glykemisk kontroll (definierad som $HbA_{1c} < 8$ %) hos 69 % av de pioglitazon-behandlade patienterna jämfört med 50 % hos de gliclazid-behandlade patienterna. I en tvåårig studie, som jämförde pioglitazon och gliclazid i kombination med metformin, var glykemisk kontroll, mätt som genomsnittlig förändring av HbA_{1c} från utgångsvärdet, densamma mellan behandlingsgrupperna efter ett år. Försämringen av HbA_{1c} under det andra året var långsammare med pioglitazon än med gliclazid.

Till en placebokontrollerad studie på patienter med otillräcklig glykemisk kontroll, trots 3-månaders optimerad insulinbehandling, randomiserades patienterna till 12 månaders behandling med pioglitazon eller placebo. Patienterna som fick pioglitazon erhöll en genomsnittlig sänkning av HbA_{1c} med 0,45 % i jämförelse med dem som enbart erhöll insulin. I pioglitazongruppen kunde insulindosen sänkas.

HOMA-analys har visat att pioglitazon förbättrar betacellfunktionen och ökar insulinkänsligheten. Tvåårigа studier har visat att denna effekt bibehålls.

I de ettåriga studierna gav pioglitazon en statistiskt signifikant minskning av albumin/kreatinin-kvoten jämfört med utgångsvärdet.

Pioglitazons effekt (45 mg pioglitazon monoterapi mot placebo) har studerats i en liten studie under 18 veckor på typ 2 diabetiker. Behandling med pioglitazon åtföljdes av en betydande viktökning. Det viscerala fettet minskade signifikant medan det skedde en ökning av extraabdominalt fett. Dylika förändringar i fördelning av kroppsfett vid behandling med pioglitazon har åtföljts av en förbättrad insulinkänslighet. I majoriteten av de kliniska studierna observerades reducerade nivåer av totalplasmatriglycerider och fria fettsyror och ökade HDL-kolesterolnivåer i jämförelse med placebo. En liten, men inte kliniskt signifikant ökning av LDL-kolesterolnivåer kunde påvisas. I kliniska studier med en längd upp till två år reducerade pioglitazon totalplasmatriglycerider och fria fettsyror och ökade HDL-kolesterolnivåerna i jämförelse med placebo, metformin eller gliclazid. Pioglitazon gav inte någon statistiskt signifikant ökning av LDL-kolesterolnivåerna jämfört med placebo. Däremot observerades reducerade värden med metformin och gliclazid. I en studie på 20 veckor reducerade pioglitazon, förutom triglycerider vid fasta, även postprandial hypertriglyceridemi genom en effekt på både absorberade och i levern syntetiserade triglycerider. Dessa effekter var oberoende av pioglitazons effekt på glykemi och visade statistiskt signifikant skillnad jämfört med glibenklamid.

Till PROactive-studien, en studie som utvärderar pioglitazons kardiovaskulära effekter, randomiserades 5 238 patienter med diabetes mellitus typ 2 och redan befintlig, större, makrovaskulär sjukdom till att få behandling upp till 3,5 år med pioglitazon eller placebo, som tillägg till pågående behandling mot diabetes och kardiovaskulär sjukdom. Studiepopulationen hade en genomsnittlig ålder av 62 år och de hade i genomsnitt haft diabetes i 9,5 år. Cirka en tredjedel av patienterna fick insulin i kombination med metformin och/eller en sulfonureid. För att kunna inkluderas i studien skulle patienterna ha haft en eller flera av följande: hjärtinfarkt, stroke, perkutan koronar intervention eller koronar bypass med artärtransplantat, akuta hjärtsyndrom, kranskärlssjukdom eller perifer arteriell obstruktiv sjukdom. Nästan hälften av patienterna hade tidigare haft hjärtinfarkt och cirka 20 % hade haft en stroke. Cirka hälften av studiepopulationen uppfyllde minst två av de kardiovaskulära inklusionskriterierna. Nästan alla studiepatienter (95 %) fick hjärt-kärlpreparat (betablockerare, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, kalciumkanalblockerare, nitrater, diuretika, acetylsalicylsyra, statiner, fibrater).

Trots att studien inte uppnådde dess primära endpoint, vilken var en blandning av dödsfall, oavsett orsak, icke-dödlig hjärtinfarkt, stroke, akut kranskärlssyndrom, större benamputation, koronar revaskularisering och revaskularisering av ben, tyder resultaten på att det inte finns några negativa kardiovaskulära långtidseffekter av pioglitazon. Förekomsten av ödem, viktuppgång och hjärtsvikt ökade dock. Ingen ökning av antalet dödsfall på grund av hjärtsvikt observerades.

Metformin

Metformin är ett biguanid med antihyperglykemiska effekter, som sänker både den basala och postprandiala nivån av plasmaglukos. Det stimulerar inte insulinutsöndring och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen
- genom måttlig ökning av insulinkänsligheten, förbättrat perifert glukosupptag och glukosutnyttjande i muskulaturen.
- fördröjning av intestinal glukosabsorption

Metformin stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntetas. Metformin ökar transportkapaciteten av specifika typer av membranglukostransportörer (GLUT-1 och GLUT-4).

Positiva effekter på lipidmetabolismen har setts hos människa oberoende av metformins verkan på blodglukosnivån. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade kliniska studier av medellängd till långtidsbehandling: metformin reducerar totalt kolesterol, LDLc och triglyceridnivåerna.

Den prospektiva, randomiserade (UKPDS) studien har fastställt den positiva långtidseffekten av intensiv blodglukoskontroll vid typ 2 diabetes mellitus. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter att diet visat sig vara otillräckligt som enda behandling visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för någon typ av diabetesrelaterad komplikation i metformingruppen (29,8 fall/1000 patientår) jämfört med enbart diet (43,3 fall/1000 patientår), p = 0,0023, och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi (40,1 fall/1000 patientår), p = 0,0034
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 fall/1000 patientår, enbart diet 12,7 fall/1000 patientår, p = 0,017
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 fall/1000 patientår jämfört med enbart diet 20,6 fall/1000 patientår (p = 0,011), och de kombinerade grupperna som fick sulfonureid och insulin som monoterapi 18,9 fall/1000 patientår (p = 0,021)
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för myokardinfarkt: metformin 11 fall/1000 patientår, enbart diet 18 fall/1000 patientår (p = 0,01).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet om att framlägga studieresultat för Competact i alla grupper av den pediatriska populationen för diabetes mellitus typ 2. Se avsnitt 4.2 för information om pediatrisk användning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Competact

Bioekvivalensstudier hos friska försökspersoner hav visat att Competact är bioekvivalent med administrering av pioglitazon och metformin givet som separata tabletter.

Föda hade ingen effekt på AUC och C_{max} för pioglitazon när Competact gavs till friska försökspersoner. Med metformin var däremot genomsnittligt AUC och C_{max} lägre efter födointag (13 % respektive 28 %). T_{max} var fördröjt med ungefär 1,9 timmar för pioglitazon och 0,8 timmar för metformin.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i Competact.

Piogliglitazon

Absorption
Efter peroral tillförsel absorberas pioglitazon snabbt, och maximala plasmakoncentrationer av oförändrat pioglitazon uppnås vanligen 2 timmar efter tillförsel. Proportionella ökningar av plasmakoncentrationen observerades för doser från 2-60 mg. Steady-state uppnås efter 4-7 dagars dosering. Upprepad dosering leder inte till ackumulering av substansen eller dess metaboliter. Absorptionen påverkas inte av födointag. Den absoluta biotillgängligheten är större än 80 %.

Distribution
Den uppskattade distributionsvolymen hos människa är 0,25 l/kg.

Pioglitazon och alla aktiva metaboliter binds i stor utsträckning till plasmaprotein (> 99 %).

Metabolism
Pioglitazon metaboliseras i stor utsträckning via levern genom hydroxylering av alifatiska metylengrupper. Detta sker företrädesvis via cytokrom P450 2C8, dock kan andra isoformer vara involverade men i mindre grad. Tre av de sex identifierade metaboliterna är aktiva (M-II, M-III och M-IV). Om hänsyn tas till aktivitet, koncentration och proteinbindning bidrar pioglitazon och

metabolit M-III lika mycket till effekten. M-IV-metaboliten är under samma förutsättningar ungefär 3 gånger så effektiv som pioglitazon medan M-II:s bidrag till effekten är minimal.

In vitro-studier har inte givit något belägg för att pioglitazon hämmar någon subtyp av cytokrom P450. Induktion av de viktigaste inducerbara P450-isoenzymerna hos människa, 1A, 2C8/9 och 3A4, förekommer ej.

Interaktionsstudier har visat att pioglitazon inte har någon relevant effekt vare sig på farmakokinetiken eller på farmakodynamiken av digoxin, warfarin, fenprocoumon och metformin. Samtidig administrering av pioglitazon och gemfibrozil (en hämmare av CYP450 2C8) eller rifampicin (en inducerare av CYP450 2C8) har rapporterats öka respektive minska plasmakoncentrationen av pioglitazon (se avsnitt 4.5).

Eliminering
Efter peroral tillförsel av radioaktivt märkt pioglitazon till människa återfanns märkt substans huvudsakligen i feces (55 %) och en mindre mängd i urin (45 %). Hos djur kan endast en liten mängd oförändrat pioglitazon spåras i urin eller feces. Den genomsnittliga halveringstiden för plasmaeliminering av oförändrat pioglitazon hos människa är 5 till 6 timmar och för alla de aktiva metaboliterna 16 till 23 timmar.

Äldre
Steady-state-farmakokinetiken är likartad hos patienter över 65 år och hos yngre personer.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Hos patienter med nedsatt njurfunktion är plasmakoncentrationerna av pioglitazon och dess metaboliter lägre än de som observeras hos patienter med normal njurfunktion, men oral clearance av modersubstansen är likartad. Sålunda är koncentrationen av fri (obunden) pioglitazon oförändrad.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Total plasmakoncentration av pioglitazon är oförändrad, medan distributionsvolymen ökar. Clearance reduceras därför och en högre fraktion obunden pioglitazon föreligger.

<u>Metformin</u>

Absorption
Efter en peroral dos av metformin nås t_{max} inom 2,5 timmar. Absolut biotillgänglighet av en 500 mg metformintablett är ungefär 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en peroral dos var den icke-absorberade fraktion som återfanns i feces 20-30 %.

Efter peroral administrering är absorption av metformin mättningsbar och ofullständig. Det antas att metformins absorptionsfarmakokinetik är ickelinjär. Vid vanliga metformindoser och doseringsintervall nås steady state avseende plasmakoncentrationer inom 24-48 timmar och dessa ligger generellt på under 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska studier översteg inte maximala metforminplasmanivåer (C_{max}) 4 mikrogram/ml, inte ens vid maximala doser.

Födointag minskar omfattningen av, och försenar något, absorptionen av metformin. Efter administrering av en dos på 850 mg, sågs 40 % lägre maximala plasmakoncentrationer, en 25 %-ig minskning av AUC och 35 min förlängning av tiden till maximal plasmakoncentration. Den kliniska relevansen av dessa minskningar är okänd.

Distribution
Plasmaproteinbindningsgraden är obetydlig. Metformin fördelar sig in i erytrocyterna. C_{max} i blod är lägre än C_{max} i plasma och uppträder ungefär samtidigt. De röda blodkropparna utgör sannolikt en sekundär fördelningsvolym. Genomsnittlig V_d låg mellan 63-276 l.

Metabolism
Metformin utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Elimination
Renalt clearance för metformin är > 400 ml/min, vilket indikerar att metformin elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en peroral dos är den skenbara, terminala elimineringshalveringstiden ungefär 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskas renalt clearance i förhållande till clearance för kreatinin och därmed förlängs halveringstiden, vilket leder till ökade metforminnivåer i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga djurstudier har utförts med den kombinerade produkten Competact. Följande data har framkommit under studier utförda på pioglitazon och metformin var för sig.

Pioglitazon

I de toxikologiska studierna observerades genomgående plasmavolymexpansion med åtföljande hemodilution, anemi och reversibel, excentrisk hjärthypertrofi efter upprepad dosering till möss, råttor, hundar och apor. Dessutom sågs ökad deposition och infiltration av fett. Dessa fynd observerades hos alla djurslag vid koncentrationer ≤ 4 gånger dem som ges kliniskt. Begränsad fostertillväxt var uppenbar i djurstudierna med pioglitazon. Denna effekt tillskrivs pioglitazon genom minskning av maternell hyperinsulinism och den ökade insulinresistens som uppstår under graviditet, vilket reducerar tillgången på metaboliska substrat för fostertillväxt.

Pioglitazon visade ingen genotoxisk potential i en omfattande serie av genotoxicitetstester *in vivo* och *in vitro*. En ökad incidens av hyperplasi (hon- och handjur) och tumörer (handjur) i urinblåsans epitel var påtaglig hos råttor som behandlats med pioglitazon i upp till 2 år.

Bildning och förekomst av urinvägsstenar med påföljande irritation och hyperplasi har föreslagits vara mekanismen bakom den observerade tumörogena effekten i råtta (handjur). En 24-månaders mekanismstudie i hanråttor kunde visa att administrering av pioglitazon resulterade i en ökad incidens av hyperplastiska förändringar i urinblåsan. Surgörande diet minskade signifikant men upphävde inte incidensen av tumörer. Förekomsten av mikrokristaller förvärrade den hyperplastiska effekten men ansågs inte vara den primära orsaken till hyperplastiska förändringar. Relevansen för människor av de tumörogena fynden i hanråttor är inte känd.

Pioglitazon var inte tumorogen hos möss av något kön. Hyperplasi i urinblåsan observerades inte hos hundar eller apor som behandlats i upp till 12 månader med pioglitazon.

Behandling med två andra tiazolidindioner gav i en djurmodell av familjär adenomatös polypos (FAP) ökad tumörmångfald i kolon. Relevansen av detta fynd är oklar.

Metformin

Prekliniska data för metformin uppvisar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier avseende farmakologisk säkerhet, toxicitet vid upprepad dosering genotoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionstoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna
Mikrokristallin cellulosa
Povidon (K30)
Natriumkroskarmellos
Magnesiumstearat

Filmöverdrag
Hypromellos
Makrogol 8000
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvinsningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumtryckförpackningar.
Förpackningar med 56, 112.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 28/07/2006
Datum för den senaste förnyelsen: 25/04/2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Competact 15 mg/850 mg filmdragerade tabletter

pioglitazon/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 850 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett
56 tabletter
112 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Competact 15 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Competact 15 mg/850 mg tabletter

pioglitazon/metforminhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

FÖRKORTNINGAR PÅ DAGAR PÅ KALENDERFÖRPACKNINGAR

Blister 7 tabletter	Blister 14 tabletter	
Mån	Mån 1	Mån 2
Tis	Tis 1	Tis 2
Ons	Ons 1	Ons 2
Tor	Tor 1	Tor 2
Fre	Fre 1	Fre 2
Lör	Lör 1	Lör 2
Sön	Sön 1	Sön 2

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Competact 15 mg/850 mg filmdragerade tabletter
pioglitazon/metforminhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har enbart ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns du information om följande:
1. Vad Competact är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Competact
3. Hur du tar Competact
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Competact ska förvaras
6. Förpacknings innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Competact är och vad det används för

Competact innehåller pioglitazon och metformin. Det är ett läkemedel mot diabetes som används hos vuxna för att behandla typ 2 (icke insulinberoende) diabetes mellitus när behandling med enbart metformin inte är tillräcklig. Denna typ 2 diabetes utvecklas vanligtvis i vuxen ålder i synnerhet hos överviktiga personer som inte kan producera tillräckligt med insulin (ett hormon som kontrollerar blodsockernivåen) eller inte kan använda det insulin som produceras. 3 till 6 månader efter att du har startat behandlingen kommer din läkare kommer att undersöka om Competact fungerar för dig.

Competact hjälper till att hålla blodsockernivån under kontroll vid typ 2 diabetes så att kroppen bättre kan utnyttja det insulin som bildas.

2. Vad du behöver vet innan du tar Competact

Ta inte Competact
- om du är allergisk mot pioglitazon, metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har eller tidigare har haft hjärtsvikt.
- om du nyligen haft en hjärtinfarkt, har allvarliga cirkulationsbesvär inklusive chock, eller andningssvårigheter.
- om du har någon leversjukdom.
- om du har ett stort alkoholintag (antingen varje dag eller endast då och då).
- om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktnedgång, laktatacidos (se avsnitt "Risk för laktatacidos") eller ketoacidos. Ketoacidos är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- om du har eller tidigare har haft cancer i urinblåsan.
- om du har blod i urinen som din läkare inte har undersökt närmare.
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.
- om du har en allvarlig infektion eller är dehydrerad.
- om du ska genomgå en viss sorts röntgen med ett injicerbart kontrastmedel ska du tala med din läkare eftersom du måste sluta ta Competact under en viss tid före och efter undersökningen.

- om du ammar.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Competact (se även avsnitt 4).
- om du har problem med hjärtat. Vissa patienter som haft typ 2 diabetes under många år och hjärtsjukdom eller haft stroke som behandlats med pioglitazon och insulin samtidigt har drabbats av hjärtsvikt. Tala om för din läkare så snart som möjligt om du får tecken på hjärtsvikt såsom plötsligt andnöd, snabb viktökning eller lokal svullnad (ödem).
- om du samlar på dig vatten (vätskeretention) eller har problem med hjärtsvikt, speciellt om du är över 75 år. Tala om för din läkare om du tar antiinflammatoriska mediciner som kan orsaka att du samlar på dig vätska och svullnar.
- om du har makulaödem, en särskild diabetisk ögonsjukdom (svullnad i ögats baksida), tala med din läkare om du märker någon synförändring.
- om du har cystor på äggstockarna (polycystiskt ovariesyndrom). Det kan leda till ökad möjlighet att bli gravid eftersom du kan få ägglossning igen när du tar Competact. Om detta berör dig, använd lämpligt preventivmedel för att undvika oplanerad graviditet.
- om du har problem med levern. Innan du börjar använda Competact kommer du att få lämna blodprov för att kontrollera din leverfunktion. Denna kontroll kan komma att upprepas i intervaller. Informera din läkare så snart som möjligt om du får tecken på leversjukdom (som oförklarligt illamående, kräkningar, magont, trötthet, aptitlöshet och/eller mörk urin) då din leverfunktion bör kontrolleras.

Du kan också få en minskning i antalet blodkroppar (anemi).

Risk för laktatacidos
Competact kan orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga, biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).
Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

Tala omedelbart med läkaren för att få ytterligare anvisningar om:

- du har en genetiskt nedärvd sjukdom som påverkar mitokondrierna (cellernas energiproducerande komponenter) såsom MELAS-syndrom (mitokondriell encefalopati, myopati, laktacidos och strokeliknande episoder) eller MIDD (maternellt nedärvd diabetes och dövhet).
- du får något av följande symtom efter att du har påbörjat behandling med metformin: krampanfall, nedsatta kognitiva förmågor, problem med kroppsrörelser, symtom som tyder på nervskada (t.ex. smärta eller domningar), migrän och dövhet.

Sluta ta Competact under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

Sluta ta Competact och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos eftersom tillståndet kan leda till koma.
Symtomen på laktatacidos är bland annat:
- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls.

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Under behandling med Competact kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Competact under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Competact och när du ska börja ta det igen.

Hypoglykemi
Om du använder Competact tillsammans med annan diabetesmedicin är det sannolikt att ditt blodsocker kan sjunka under normala nivåer (hypoglykemi). Om du upplever symtom på hypoglykemi såsom svaghet, yrsel, ökad svettning, snabb puls, synstörningar eller koncentrationssvårigheter, ska du äta något sött för att höja blodsockernivån igen. Om du inte är säker på hur du känner igen hypoglykemi tala med läkare eller apotekspersonal för mer information. Det rekommenderas att du har med dig sockerbitar, godis, kex eller fruktdrycker som innehåller socker.

Benbrott
En högre frekvens av benbrott har konstaterats hos patienter, framförallt hos kvinnor som använde pioglitazon. Din läkare kommer att ta hänsyn till detta vid behandlingen av din diabetes.

Barn och ungdomar
Användning hos barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Andra läkemedel och Competact
Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Competact före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Competact och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Competact. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:
- gemfibrozil (kolesterolsänkande)
- rifampicin (används för behandling av tuberkulos och andra infektioner)
- cimetidin (används för att minska mängden magsyra)
- glukokortikosteorider (används för behandling av inflammationer)
- beta-2-agonister (för behandling av astma)
- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II-receptorantagonister).

Competact med alkohol
Undvik högt alkoholintag medan du tar Competact eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt "Risk för laktatacidos").

Graviditet och amning
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Competact rekommenderas inte under graviditet. Om du vill bli gravid kommer läkaren att råda dig att sluta ta detta läkemedel
- Använd inte Competact om du ammar eller planerar att amma ditt barn (se avsnitt ”Ta inte Competact”).

Körförmåga och användning av maskiner
Detta läkemedel påverkar ej förmågan att köra bil eller använda maskiner, men iaktta försiktighet om du upplever synstörningar.

Competact innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Competact

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är en tablett två gånger dagligen. Vid behov kan din läkare be dig ta en annan dos. Om du har nedsatt njurfunktion kan läkaren eventuellt skriva ut en lägre dos, som kan behöva ges som separata tabletter pioglitazon och metformin.

Tabletterna skall sväljas tillsammans med ett glas vatten. Du bör ta tabletterna med eller precis efter födointag för att reducera risken för magbesvär.

Om du rekommenderats en specialkost för diabetes skall du fortsätta med denna medan du tar Competact.

Kontrollera vikten regelbundet och informera din läkare om vikten ökar.

Din läkare kommer att ta blodprov regelbundet under behandlingen med Competact. Detta görs för att kontrollera att levern fungerar normalt. Åtminstone en gång om året (oftare om du är äldre eller har njurproblem) kommer din doktor att kontrollera att dina njurar fungerar normalt.

Om du har tagit för stor mängd av Competact
Om du av misstag tar för många tabletter, eller om någon annan eller ett barn tar ditt läkemedel, tala omedelbart med en läkare eller farmaceut. Ditt blodsocker kan falla under normal nivå och kan ökas genom intag av socker. Det är en rekommendation att bära med sig sockerbitar, godis, kex eller sockrade fruktdrycker.
Om du har tagit för stor mängd av Competact kan du drabbas av laktacidos (se avsnitt "Risk för laktatacidos").

Om du har glömt att ta Competact
Försök att ta Competact dagligen såsom ordinerats. Om du emellertid glömmer en dos, hoppa över den glömda dosen och fortsätt bara med nästa dos som vanligt. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.

Om du slutar att ta Competact
Competact skall användas dagligen för att uppnå önskad effekt. Om du slutar ta Competact kan din blodsockernivå öka. Tala med din läkare innan du slutar med denna behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal**.**

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Competact kan orsaka den mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000), men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnitt "Risk för laktatacidos"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Competact och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.

Cancer i urinblåsan har upptäckts hos några patienter (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) som tagit Competact. Tecken och symptom på detta kan vara blod i urinen, smärta vid

urinering eller urinträngningar (plötsligt behov av att kissa). Kontakta din läkare så snart som möjligt om du upplever något av dessa symptom.

Det har varit vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) att kvinnliga patienter som tagit Competact har rapporterat benbrott. Benbrott har även rapporterats hos manliga patienter som tagit Competact (förekommer hos ett okänt antal användare). Kontakta din läkare snarast möjligt om du upplever denna biverkning.

Synstörningar i samband med svullnad (eller vätska) i ögats bakre del (makulaödem) har rapporterats (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data). Tala med din läkare så snart som möjligt om du upplever dessa symtom för första gången. Har du redan synstörningar och symtomen förvärras tala även då med din läkare omedelbart.

Allergiska reaktioner har rapporterats med ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) hos patienter som tar Competact. Om du får en allvarlig allergisk reaktion såsom nässelfeber eller att ansiktet, läpparna, tungan eller halsen svullnar, vilket kan orsaka svårigheter att andas eller att svälja, sluta ta detta läkemedel och kontakta omedelbart din läkare.

Några patienter har fått följande biverkningar av Competact.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
- magont
- känsla av illamående (illamående)
- kräkning
- diarré
- aptitlöshet

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- begränsad svullnad (ödem)
- viktökning
- huvudvärk
- luftvägsinfektion
- synstörning
- ledsmärta
- impotens
- blod i urinen
- minskning av röda blodkroppar (anemi)
- känselbortfall
- smakstörningar

Mindre vanliga kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):
- bihåleinflammation (sinuit)
- väderspänning
- sömnlöshet (insomnia)

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 användare av 10 000):
- minskning av vitamin B12 i blodet
- hudrodnad
- klåda
- nässelfeber (upphöjda kliande hudutslag)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- leverinflammation (hepatit)
- försämrad leverfunktion (förändrade nivåer av leverenzymer)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Competact ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte detta läkemedel efter det utgångsdatum som anges på kartongen och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar är nödvändiga för detta läkemedel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön

6. Förpackningens innehåll och överiga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substansena är pioglitazon och metforminhydroklorid. Varje tablett innehåller 15 mg pioglitazon (som hydroklorid) och 850 mg metforminhydroklorid.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, providon (K 30), natriumkroskarmellos, magnesiumstearat, hypromellos, magrokol 8000, talk och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
De filmdragerade tabletterna (tabletter) är vita till benvita, avlånga, kupade, filmdragerade tabletter (tablett) och märkta "15/850" på ena sidan och "4833M" på den andra.
De kommer i blister av aluminium/aluminium i förpackningar med 56 eller 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu/