

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Competact 15 mg/850 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική) και 850 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

Τα δισκία είναι λευκά έως υπόλευκα, μακρόστενα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με ανάγλυφη την ένδειξη '15/850' στη μια πλευρά του δισκίου και την ένδειξη '4833M' στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Competact ενδείκνυται ως δεύτερης γραμμής θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδιαίτερα υπέρβαρων ασθενών που αδυνατούν να επιτύχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με τη μέγιστη ανεκτή δόση μόνο μετφορμίνης από το στόμα.

3 έως 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με πιογλιταζόνη, οι ασθενείς θα πρέπει να επανεκτιμούνται, για να αξιολογείται η επάρκεια της ανταπόκρισης στη θεραπεία (π.χ. μείωση της HbA<sub>1c</sub>). Σε ασθενείς χωρίς ικανοποιητική ανταπόκριση, η πιογλιταζόνη θα πρέπει να διακόπτεται. Λαμβάνοντας υπόψη τους δυνητικούς κινδύνους της παρατεταμένης θεραπείας, οι συνταγογράφοι ιατροί θα πρέπει να επιβεβαιώνουν σε μεταγενέστερες επισκέψεις ρουτίνας ότι η ευεργετική δράση της πιογλιταζόνης διατηρείται (βλ. παράγραφο 4.4).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

#### Ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Η συνιστώμενη δόση για το Competact είναι 30 mg/ημέρα πιογλιταζόνης συν 1700 mg/ημέρα υδροχλωρικής μετφορμίνης (η δόση αυτή επιτυγχάνεται με ένα δισκίο Competact 15 mg/850 mg δύο φορές την ημέρα).

Η τιτλοποίηση της δόσης με πιογλιταζόνη (που προστίθεται στην κατάλληλη δόση μετφορμίνης) θα πρέπει να γίνεται πριν ο ασθενής αλλάξει τη θεραπεία του σε Competact.

Όταν είναι κλινικά σωστό, είναι δυνατόν να εξετασθεί η απ' ευθείας αλλαγή από τη μονοθεραπεία με μετφορμίνη σε Competact.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Καθώς η μετφορμίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς και στους ηλικιωμένους ασθενείς υπάρχει η τάση μείωσης της νεφρικής λειτουργίας, στους ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν Competact θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά η νεφρική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι ιατροί θα πρέπει να αρχίσουν την αγωγή με τη χαμηλότερη δυνατή δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία, ιδιαίτερα όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.4 Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μεφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

Η μέγιστη ημερήσια δόση της μεφορμίνης πρέπει κατά προτίμηση να διαιρείται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις. Οι παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. 4.4) πρέπει να ανασκοπούνται πριν εξεταστεί η έναρξη της μεφορμίνης σε ασθενείς με GFR <60 ml/min.

Εάν δεν είναι διαθέσιμη επαρκής περιεκτικότητα του Competact, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα επιμέρους μονο-συστατικά αντί για τον συνδυασμό σταθερής δόσης.

GFR ml/min	Μεφορμίνη	πιογλιταζόνη
60-89	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 3.000 mg Μείωση της δόσης μπορεί να εξετάζεται σε σχέση με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.	Καμία προσαρμογή της δόσης Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 45 mg.
45-59	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	
30-44	Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.000 mg Η δόση έναρξης είναι το πολύ το ήμισυ της μέγιστης δόσης.	
< 30	Η μεφορμίνη αντενδείκνυται.	

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Competact δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Competact σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό. Λαμβάνοντας το Competact με ή αμέσως μετά το φαγητό, μπορεί να μειωθούν τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη μεφορμίνη.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Competact αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Καρδιακή ανεπάρκεια ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (NYHA στάδια I έως IV)
- Ενεργό καρκίνο ουροδόχου κύστης ή ιστορικό καρκίνου ουροδόχου κύστης
- Μη διερευνημένη μακροσκοπική αιματοουρία
- Οξεία ή χρόνια νόσο που μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία όπως καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, καταπληξία
- Ηπατική δυσλειτουργία
- Οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμό

- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση)
- Διαβητική προ-κωματώδης κατάσταση
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min)
- Οξείες καταστάσεις που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία όπως:
  - Αφυδάτωση
  - Σοβαρή λοίμωξη
  - Καταπληξία
- Ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών ουσιών (βλ. παράγραφο 4.4)
- Θηλασμό (βλ. παράγραφο 4.6)

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χορήγηση της πιογλιταζόνης σε τριπλό συνδυασμό με άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά ιδιοσκευάσματα.

##### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση, μια πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σηψαιμία. Συσσώρευση μετφορμίνης συμβαίνει σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), το Compefact πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται η επικοινωνία με έναν επαγγελματία υγείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να επηρεάσουν έντονα τη νεφρική λειτουργία (όπως αντιυπερτασικά, διουρητικά και ΜΣΑΦ) πρέπει να αρχίζουν με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών, ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιοσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό πόνο, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία συνοδευόμενη από κόμα. Σε περίπτωση πιθανολογούμενων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να σταματήσει να παίρνει Compefact και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH του αίματος (< 7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (> 5 mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού.

##### Νεφρική λειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά διαστήματα στη συνέχεια, βλ. παράγραφο 4.2. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 ml/min και πρέπει να διακόπτεται προσωρινά υπό την παρουσία συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι συχνή και ασυμπτωματική. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία, για παράδειγμα κατά το ξεκίνημα μιας αντι-υπερτασικής ή διουρητικής θεραπείας και κατά την έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ.

## Κατακράτηση υγρών και καρδιακή ανεπάρκεια

Η πιογλιταζόνη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών, η οποία μπορεί να προκαλέσει παρόξυνση ή επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Κατά την θεραπεία ασθενών που έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. προγενέστερο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή συμπτωματική στεφανιαία νόσο ή οι ηλικιωμένοι), οι γιατροί θα πρέπει να αρχίσουν με τη χαμηλότερη δυνατή δόση και να την αυξήσουν βαθμιαία. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ή συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους ή οίδημα, ειδικά οι ασθενείς με μειωμένη καρδιακή λειτουργία. Περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας έχουν αναφερθεί, μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης στην αγορά, όταν αυτή χορηγήθηκε σε ασθενείς σε συνδυασμένη αγωγή με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας. Επειδή η ινσουλίνη και η πιογλιταζόνη έχουν και οι δύο συσχετισθεί με κατακράτηση υγρών, η ταυτόχρονη χορήγηση ινσουλίνης και Compretact ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος. Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις περιφερικού οιδήματος και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρήση πιογλιταζόνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων COX-2. Σε περίπτωση επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας το Compretact πρέπει να διακόπτεται.

Μελέτη έκβασης των καρδιοαγγειακών συμβαμάτων της πιογλιταζόνης πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ηλικίας κάτω των 75 ετών και με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο. Πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) προστέθηκε στην υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιοαγγειακή θεραπεία, διάρκειας το πολύ 3,5 έτη. Η μελέτη αυτή έδειξε αύξηση των περιστατικών καρδιακής ανεπάρκειας, κάτι το οποίο δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας στη μελέτη αυτή.

## Ηλικιωμένοι

Η χρήση συνδυασμού με ινσουλίνη πρέπει να εξεταστεί με προσοχή στους ηλικιωμένους λόγω του αυξανόμενου κινδύνου σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας.

Λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους λόγω ηλικίας (ειδικότερα καρκίνος ουροδόχου κύστης, κατάγματα και καρδιακή ανεπάρκεια), η ισορροπία των οφελών και των κινδύνων πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής στους ηλικιωμένους.

## Καρκίνος ουροδόχου κύστης

Σε μετα-ανάλυση ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, αναφέρθηκαν πιο συχνά περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης στην ομάδα ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη (19 περιπτώσεις από 12.506 ασθενείς, 0,15%) έναντι της ομάδας ελέγχου (7 περιπτώσεις από 10.212 ασθενείς, 0,07%) HR = 2,64 (95% CI 1,11-6,31, P = 0,029). Μετά την εξαίρεση των ασθενών, στους οποίους η έκθεση στο φάρμακο ήταν μικρότερη από ένα έτος κατά το χρόνο της διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, υπήρχαν 7 περιπτώσεις (0,06%) στην ομάδα της πιογλιταζόνης και 2 περιπτώσεις (0,02%) στην ομάδα ελέγχου. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν, επίσης, υποδείξει μικρή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με πιογλιταζόνη, παρόλο που δεν αναγνωρίστηκε από όλες τις μελέτες στατιστικά σημαντικά αυξημένος κίνδυνος.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο ουροδόχου κύστης πρέπει να αξιολογηθούν πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη (οι κίνδυνοι περιλαμβάνουν την ηλικία, το ιστορικό καπνίσματος, την έκθεση σε κάποιο επαγγελματικό παράγοντα ή παράγοντα χημειοθεραπείας π.χ. κυκλοφωσφαμίδια ή αγωγή με ακτινοβολία στην πυελική περιοχή). Οποιαδήποτε μακροσκοπική αιματουρία πρέπει να διερευνηθεί πριν την έναρξη της αγωγής με πιογλιταζόνη.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν, να ζητήσουν άμεσα τη βοήθεια του ιατρού τους εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής παρουσιάσουν μακροσκοπική αιματουρία ή άλλα συμπτώματα όπως δυσουρία ή επείγουσα ανάγκη ούρησης.

## Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις αυξημένων ηπατικών ενζύμων και ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας, από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Αν και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρος έκβαση έχει παρατηρηθεί, η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει διευκρινιστεί.

Ως εκ τούτου συνιστάται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων στους ασθενείς υπό αγωγή με Competact. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της αγωγής με Competact σε όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία με Competact δε θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς που παρουσιάζουν αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ALT > 2,5 φορές του ανώτερου φυσιολογικού) ή σε ασθενείς με ενδείξεις ηπατικής πάθησης.

Μετά την έναρξη της αγωγής με Competact, συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε περιοδικά χρονικά διαστήματα σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση. Εάν τα επίπεδα της ALT βρεθούν τριπλάσια του ανώτερου φυσιολογικού, κατά τη διάρκεια της αγωγής με Competact τα επίπεδα ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να επανεξετασθούν το συντομότερο δυνατό. Εάν τα επίπεδα της ALT παραμένουν 3πλάσια του ανώτερου φυσιολογικού, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται. Εάν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα ενδεχόμενης ηπατικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ανεξήγητης ναυτίας, εμέτου, κοιλιακού άλγους, κόπωσης, ανορεξίας και/ή σκουρόχρωμων ούρων, θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετρήσεις των ηπατικών ενζύμων. Η απόφαση, σχετικά με τη συνέχιση της αγωγής με Competact στο συγκεκριμένο ασθενή, θα πρέπει να καθοδηγείται από τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Εάν εμφανισθεί ίκτερος, η χορήγηση του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος θα πρέπει να διακόπτεται.

## Αύξηση σωματικού βάρους

Στις κλινικές δοκιμές με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκαν ενδείξεις δόσο-εξαρτώμενης αύξησης βάρους, κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται σε συσσώρευση λίπους και σε μερικές περιπτώσεις να σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών. Σε κάποιες περιπτώσεις η αύξηση βάρους μπορεί να είναι σύμπτωμα καρδιακής ανεπάρκειας, επομένως το σωματικό βάρος των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

## Αιματολογία

Μία μικρή ελάττωση της μέσης τιμής της αιμοσφαιρίνης (σχετική μείωση 4%) και του αιματοκρίτη (σχετική μείωση 4,1%) παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της αγωγής με πιογλιταζόνη, λόγω αιμορραϊώσεως. Παρόμοιες μεταβολές έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με μετρορμίνη (σχετικές μειώσεις της αιμοσφαιρίνης 3 – 4% και του αιματοκρίτη 3,6 - 4,1%) στις συγκριτικές κλινικές δοκιμές με την αγωγή με πιογλιταζόνη.

## Υπογλυκαιμία

Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν πιογλιταζόνη σε από του στόματος θεραπεία διπλού συνδυασμού με μια σουλφονουλουρία ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης δόσο-εξαρτώμενης υπογλυκαιμίας και έτσι να καταστεί αναγκαία η μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας.

## Οφθαλμικές διαταραχές

Αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σχετικά με εμφάνιση ή επιδείνωση διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας με μειωμένη οπτική οξύτητα αναφέρθηκαν με θιαζολιδινεδιόνες, συμπεριλαμβανομένης της πιογλιταζόνης. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς ανέφεραν ταυτόχρονο περιφερικό οίδημα. Δεν είναι σαφές αν υπάρχει ή όχι άμεση συσχέτιση μεταξύ της πιογλιταζόνης και του οιδήματος της ωχράς κηλίδας, αλλά οι συνταγογράφοντες ιατροί πρέπει να είναι σε ετοιμότητα για το ενδεχόμενο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας αν οι ασθενείς αναφέρουν διαταραχές στην οπτική οξύτητα. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παραπομπής για κατάλληλη οφθαλμολογική εξέταση.

## Χειρουργική επέμβαση

Επειδή το Competact περιέχει υδροχλωρική μετορμίνη, πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της σίτισης από του στόματος και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

## Διαχείριση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Το Competact θα πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5.

## Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Ως συνέπεια της ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης, η θεραπεία με πιογλιταζόνη σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να επιφέρει επανάληψη της ωορρηξίας. Αυτές οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε κίνδυνο ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο ενδεχόμενης εγκυμοσύνης και εάν η ασθενής επιθυμεί εγκυμοσύνη ή εάν είναι έγκυος, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.6).

## Άλλες

Σε συγκεντρωτική ανάλυση των αναφερθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικών με κατάγματα, σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές τυφλές κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση καταγμάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

Η επίπτωση των καταγμάτων υπολογίστηκε ότι ήταν 1,9 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη σε γυναίκες υπό αγωγή με πιογλιταζόνη και 1,1 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη σε γυναίκες υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο. Ο παρατηρηθείς επιπλέον κίνδυνος καταγμάτων για τις γυναίκες, σε αυτό το σύνολο δεδομένων της πιογλιταζόνης, είναι επομένως 0,8 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη.

Μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει παρόμοια αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και σε άνδρες και σε γυναίκες. Ο κίνδυνος καταγμάτων πρέπει να εκτιμάται κατά τη μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή των ασθενών με πιογλιταζόνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Η πιογλιταζόνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με αναστολείς (π.χ. γεμφιβροζίλη) ή επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη) του κυτοχρώματος P450 2C8. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η προσαρμογή της δόσης της πιογλιταζόνης εντός της συνιστώμενης δοσολογίας ή οι αλλαγές στην θεραπεία του διαβήτη θα πρέπει να εξετάζονται (βλ. παράγραφο 4.5).

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν γίνει επίσημες μελέτες αλληλεπιδράσεων για το Competact. Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις συγκεκριμένες δραστικές ουσίες (πιογλιταζόνη και μετορμίνη).

## Μετορμίνη

*Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται*

#### *Οινοπνευματώδη*

Η αλκοολική τοξίκωση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

#### *Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα*

Το Competact πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή, βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4.

#### *Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση*

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ACE, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων σε συνδυασμό με Competact, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Τα κατιονικά φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα που εξουδετερώνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση (π.χ. σιμετιδίνη) ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν ανταγωνιστικά με τη μεταφορμίνη για τα κοινά νεφρικά σωληναριακά συστήματα μεταφοράς. Μελέτη που διεξήχθη σε επτά φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η σιμετιδίνη, όταν χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, αύξησε τη συστηματική έκθεση σε μεταφορμίνη (AUC) κατά 50% και το  $C_{max}$  κατά 81%. Συνεπώς, σε συγχρόνηση κατιονικών φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που εξουδετερώνονται με νεφρική σωληναριακή έκκριση, θα πρέπει να εξετάζεται η στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου, η ρύθμιση της δόσης στο πλαίσιο της συνιστώμενης δοσολογίας και οι αλλαγές στη θεραπευτική αγωγή του διαβήτη.

#### Πιογλιταζόνη

Συγχρόνηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (ένα αναστολέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι έχει σαν αποτέλεσμα την 3πλάσια αύξηση της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχρόνηση με γεμφιπροζίλη, ίσως είναι αναγκαία, η μείωση στη δόση της πιογλιταζόνης επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο μιας δοσο-εξαρτώμενης αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4). Συγχρόνηση της πιογλιταζόνης με ριφαμπικίνη (έναν επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι επιφέρει μια μείωση κατά 54% της AUC της πιογλιταζόνης. Κατά τη συγχρόνηση με ριφαμπικίνη, ίσως είναι αναγκαία, η αύξηση της δόσης της πιογλιταζόνης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα γλυκοκορτικοειδή (χορηγούμενα συστηματικά ή τοπικά), οι  $\beta_2$  - αγωνιστές και τα διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και να κάνουν τακτικότερους ελέγχους της γλυκόζης αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Αν είναι απαραίτητο, η δόση του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Οι αναστολείς-MEA μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αν είναι απαραίτητο, η δοσολογία του αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμόζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της φαινοπροκουμόνης και της μεταφορμίνης. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι δεν παρατηρείται επαγωγή του κύριου επαγωγίμου κυτοχρώματος P450, 1A, 2C8/9 και 3A4. Οι *in vitro* μελέτες δεν έχουν παρουσιάσει καμία ένδειξη αναστολής οποιουδήποτε υποτύπου του κυτοχρώματος P450. Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές ουσίες που μεταβολίζονται από τα ένζυμα αυτά,



όπως π.χ. από του στόματος αντισυλληπτικά, κυκλοσπορίνη, ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου και αναστολείς της HMGCoA αναγωγής.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Δε διατίθενται προκλινικά ή κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη ή τη γαλουχία στο Competact.

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άρρενες και θήλεις

Το Competact δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης. Εάν μια ασθενής επιθυμεί να μείνει έγκυος, η θεραπεία με Competact θα πρέπει να διακοπεί.

##### Εγκυμοσύνη

###### *Κίνδυνος σχετιζόμενος με την πιογλιταζόνη*

Δεν υπάρχουν επαρκή ανθρώπινα στοιχεία από τη χρήση της πιογλιταζόνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνο δράση, αλλά έδειξαν εμβρυοτοξικότητα που σχετίζεται με τη φαρμακολογική δράση (βλ. παράγραφο 5.3).

###### *Κίνδυνος σχετιζόμενος με τη μετφορμίνη*

Μελέτες σε ζώα δεν αποκάλυψαν τερατογόνο δράση. Μικρές κλινικές δοκιμές δεν έδειξαν ότι η μετφορμίνη προκαλεί φαινόμενα δυσπλασίας.

Το Competact δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν εμφανισθεί εγκυμοσύνη, η θεραπεία με το Competact θα πρέπει να διακοπεί.

##### Θηλασμός

Τόσο η πιογλιταζόνη όσο και η μετφορμίνη ανιχνεύονται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο ο θηλασμός θα οδηγήσει σε έκθεση του νεογνού στο φαρμακευτικό προϊόν. Το Competact δε πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Σε μελέτες γονιμότητας σε ζώα με πιογλιταζόνη, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρι, στη γονιμοποίηση ή στο δείκτη γονιμότητας.

Η γονιμότητα σε άρρενες και θήλεις αρουραίους δεν επηρεάστηκε από τη μετφορμίνη όταν χορηγήθηκε σε δόσεις τόσο υψηλές όσο 600 mg/kg/ημέρα, που είναι περίπου τρεις φορές η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση σε ανθρώπους βασισμένη σε συγκρίσεις της επιφάνειας του σώματος.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Competact δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο οι ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική διαταραχή πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί τόσο με τα δισκία Competact όσο και με τη συγχορηγούμενη πιογλιταζόνη και μετφορμίνη (βλ. παράγραφο 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να εμφανιστούν κοιλιακό άλγος, διάρροια, απώλεια όρεξης, ναυτία και έμετος, αυτές οι αντιδράσεις είναι πολύ συχνές αλλά συνήθως εξαφανίζονται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Η γαλακτική

οξέωση είναι μια σοβαρή αντίδραση που μπορεί να εμφανιστεί πολύ σπάνια (<1/10.000) (βλ. παράγραφο 4.4) και άλλες αντιδράσεις όπως κάταγμα οστού, σωματικό βάρος αυξημένο και οίδημα μπορεί να εμφανιστούν συχνά ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναλυτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε διπλές-τυφλές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, δίδονται παρακάτω, σύμφωνα με τους προτεινόμενους όρους κατά MedDRA, ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και απόλυτη συχνότητα εμφάνισης. Οι συχνότητες εμφάνισης αναφέρονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σε φθίνουσα σειρά συχνότητας εμφάνισης και στη συνέχεια σε φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών		
	Πιογλιταζόνη	Μετφορμίνη	Competact
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	συχνή		συχνή
παραρρινοκολπίτιδα	όχι συχνή		όχι συχνή
<b>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>			
καρκίνος ουροδόχου κύστης	όχι συχνή		όχι συχνή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
αναιμία			συχνή
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
υπερευαισθησία και αλλεργικές αντιδράσεις <sup>1</sup>	μη γνωστή		μη γνωστή
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης B12 <sup>2</sup>		πολύ σπάνια	πολύ σπάνια
γαλακτική οξέωση		πολύ σπάνια	πολύ σπάνια
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
υπαισθησία	συχνή		συχνή
αϋπνία	όχι συχνή		όχι συχνή
κεφαλαλγία			συχνή
διαταραχή γεύσης		συχνή	συχνή
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
οπτική διαταραχή <sup>3</sup>	συχνή		συχνή
οίδημα της ωχράς κηλίδας	μη γνωστή		μη γνωστή
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού<sup>4</sup></b>			
κοιλιακό άλγος		πολύ συχνή	πολύ συχνή
διάρροια		πολύ συχνή	πολύ συχνή
μετεωρισμός			όχι συχνή
απώλεια όρεξης		πολύ συχνή	πολύ συχνή
ναυτία		πολύ συχνή	πολύ συχνή
έμετος		πολύ συχνή	πολύ συχνή
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>			
ηπατίτιδα <sup>5</sup>		μη γνωστή	μη γνωστή
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
ερύθημα		πολύ σπάνια	πολύ σπάνια
κνησμός		πολύ σπάνια	πολύ σπάνια
κνίδωση		πολύ σπάνια	πολύ σπάνια

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών		
	Πιογλιταζόνη	Μεθορμίνη	Compectact
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
κάταγμα οστού <sup>6</sup>	συχνή		συχνή
αρθραλγία			συχνή
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
αιματουρία			συχνή
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>			
στυτική δυσλειτουργία			συχνή
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
οίδημα <sup>7</sup>			συχνή
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
σωματικό βάρος αυξημένο <sup>8</sup>	συχνή		συχνή
αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη <sup>9</sup>	μη γνωστή		μη γνωστή
Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές <sup>5</sup>		μη γνωστή	μη γνωστή

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

<sup>1</sup> Μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε πιογλιταζόνη. Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

<sup>2</sup> Μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B12 με μείωση των επιπέδων στον ορό σε μακροχρόνια χρήση μεθορμίνης. Η εξέταση της αιτιολογίας σε τέτοια περίπτωση συνιστάται αν ένας ασθενής εμφανίζει μεγαλοβλαστική αναιμία.

<sup>3</sup> Οπτική διαταραχή έχει αναφερθεί κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συσχετίζεται με μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, λόγω προσωρινής μεταβολής στη διόγκωση και στο διαθλαστικό δείκτη των φακών.

<sup>4</sup> Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος συμβαίνουν συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν αυθόρμητα στις περισσότερες περιπτώσεις.

<sup>5</sup> Μεμονωμένες αναφορές: δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές ή ηπατίτιδα, που σταμάτησαν με τη διακοπή της αγωγής με μεθορμίνη.

<sup>6</sup> Συγκεντρωτική ανάλυση διεξήχθη στις αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετικές με κατάγματα, από τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, διπλές τυφλές μελέτες που περιλάμβαναν πάνω από 8.100 ασθενείς που λάμβαναν πιογλιταζόνη και 7.400 ασθενείς που λάμβαναν συγκριτικό φάρμακο, συνολικής διάρκειας θεραπείας έως και 3,5 έτη. Υψηλότερη συχνότητα καταγμάτων παρατηρήθηκε σε γυναίκες που λάμβαναν πιογλιταζόνη (2,6%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,7%). Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,3%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (1,5%). Στην καρδιαγγειακή μελέτη κινδύνου PROactive που διήρκεσε 3,5 έτη, 44 γυναίκες ασθενείς από ένα σύνολο 870 υπό αγωγή με πιογλιταζόνη (5,1%, 1,0 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη) ανέφεραν κατάγματα, ενώ 23 γυναίκες ασθενείς ανέφεραν κατάγματα από ένα σύνολο 905 υπό αγωγή με συγκριτικό φάρμακο (2,5%, 0,5 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη). Ο παρατηρηθείς επιπλέον κίνδυνος καταγμάτων για τις γυναίκες, υπό αγωγή με πιογλιταζόνη σε αυτή τη μελέτη, είναι επομένως 0,5 κατάγματα ανά 100 άνθρωπο/έτη. Δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση στα ποσοστά καταγμάτων σε άντρες που έλαβαν πιογλιταζόνη (1,7%) έναντι του συγκριτικού φαρμάκου (2,1%). Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν αναφερθεί οστικά κατάγματα και σε άνδρες και σε γυναίκες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

<sup>7</sup> Σε κλινικές δοκιμές συγκριτικές με άλλες δραστικές ουσίες έχει αναφερθεί οίδημα στο 6,3% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με μετοφορμίνη και πιογλιταζόνη, ενώ η προσθήκη σουλφονουλουρίας στην αγωγή με μετοφορμίνη οδήγησε σε οίδημα στο 2,2% των ασθενών. Οι αναφορές εμφάνισης οιδήματος ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες και συνήθως δεν απαιτούσαν τη διακοπή της αγωγής.

<sup>8</sup> Σε κλινικές δοκιμές συγκριτικές με άλλες δραστικές ουσίες, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους, στην αγωγή της μονοθεραπείας με πιογλιταζόνη ήταν 2-3 kg σε διάρκεια ενός έτους. Στις δοκιμές συνδυασμένης αγωγής της πιογλιταζόνης με μετοφορμίνη παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους σε διάρκεια ενός έτους κατά 1,5 kg.

<sup>9</sup> Στις κλινικές δοκιμές με πιογλιταζόνη, η συχνότητα εμφάνισης αυξημένων μετρήσεων ALT, τρεις φορές άνω του ανώτερου φυσιολογικού, ήταν παρόμοια με τη συχνότητα των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο (placebo), αλλά μικρότερη από τη συχνότητα στη συγκριτική ομάδα των ασθενών υπό αγωγή με μετοφορμίνη ή με σουλφονουλουρία. Η μέση τιμή των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων ήταν μειωμένη στην ομάδα ασθενών υπό αγωγή με πιογλιταζόνη.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η επίπτωση εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας με τη χορήγηση της πιογλιταζόνης, ήταν ίδια στις ομάδες ασθενών με χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo), μετοφορμίνης και σουλφονουλουρίας, αυξήθηκε όμως όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμένη θεραπεία με ινσουλίνη. Σε μια μελέτη έκβασης ασθενών με προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο, η συχνότητα σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 1,6% υψηλότερη με πιογλιταζόνη απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο (placebo), όταν αυτά προστέθηκαν σε θεραπεία που περιελάμβανε ινσουλίνη. Εντούτοις, αυτό δεν οδήγησε σε αύξηση της θνησιμότητας σε αυτήν τη μελέτη. Σε αυτήν τη μελέτη με ασθενείς που ελάμβαναν πιογλιταζόνη και ινσουλίνη, υψηλότερο ποσοστό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στους ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών, σε σύγκριση με ό,τι στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (9,7% έναντι 4,0%). Στους ασθενείς υπό ινσουλίνη χωρίς πιογλιταζόνη, η επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 8,2% στους ασθενείς  $\geq 65$  ετών σε σύγκριση με 4,0% στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Μετά την κυκλοφορία της πιογλιταζόνης αναφορές καρδιακής ανεπάρκειας έχουν παρατηρηθεί, και είναι πιο συχνές όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες ορισμένοι ασθενείς έλαβαν δόσεις πιογλιταζόνης υψηλότερες από την ανώτερη συνιστώμενη δόση των 45 mg ημερησίως. Η μέγιστη χορηγούμενη δόση, η οποία έχει αναφερθεί και ήταν 120 mg/ημερησίως για τέσσερις ημέρες και κατόπιν 180 mg/ημερησίως για επτά ημέρες, δεν έχει συσχετισθεί με οποιοδήποτε ανεπιθύμητο σύμπτωμα.

Η μεγάλη υπερδοσολογία από μετοφορμίνη (ή συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου για γαλακτική οξέωση) μπορεί να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση η οποία αποτελεί επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο.

Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετοφορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα στο διαβήτη, συνδυασμοί φαρμάκων για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος, κωδικός ATC: A10BD05.

Το Compretact συνδυάζει δύο αντιυπεργλυκαιμικά δραστικά συστατικά με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: την πιογλιταζόνη, μέλος της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών και την υδροχλωρική μετφορμίνη, μέλος της κατηγορίας των διγουανιδίων. Οι θειαζολιδινεδιόνες δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την αντοχή στην ινσουλίνη και τα διγουανιδια δρουν πρωταρχικώς μειώνοντας την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ.

#### **Συνδυασμός πιογλιταζόνης και μετφορμίνης**

Το συνδυαστικό δισκίο σταθερής δόσης πιογλιταζόνης 15 mg/μετφορμίνης 850 mg δ.φ.η. (N=201), η πιογλιταζόνη 15 mg δ.φ.η. (N=189) και η μετφορμίνη 850 mg δ.φ.η. (N=210) αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με μέση αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> 9,5% σε τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, παράλληλων ομάδων μελέτη. Τα προηγούμενα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα διακόπηκαν για 12 εβδομάδες πριν από τις αρχικές μετρήσεις. Ύστερα από 24 εβδομάδες θεραπείας, το πρωτεύον τελικό σημείο της μέσης μεταβολής από την αρχική τιμή στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -1,83% στην ομάδα συνδυαστικού δισκίου έναντι του -0,96% στην ομάδα της πιογλιταζόνης (p< 0,0001) και του -0,99% στην ομάδα της μετφορμίνης (p< 0,0001).

Το προφίλ ασφάλειας που εμφανίστηκε σε αυτήν τη μελέτη εξέφρασε τις γνωστές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εκδηλώνονται με κάθε προϊόν μεμονωμένα και δεν υπέδειξε νέα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια.

#### **Πιογλιταζόνη**

Οι δράσεις της πιογλιταζόνης εμφανίζονται μέσω της μείωσης της αντοχής στην ινσουλίνη. Η πιογλιταζόνη φάνηκε ότι δρα μέσω της ενεργοποίησης ειδικών πυρηνικών υποδοχέων (ενεργοποιημένος γάμμα υποδοχέας του πολλαπλασιαστή της περοξειζόμης), η οποία οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη των κυττάρων του ήπατος, του λιπώδους ιστού και των σκελετικών μυών σε ζώα. Η θεραπεία με πιογλιταζόνη έχει δείχθει ότι μειώνει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης και αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς σε καταστάσεις αντοχής στην ινσουλίνη.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος, σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά, βελτιώνεται σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη. Ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος συσχετίζεται με μία μείωση των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης στο πλάσμα, σε κατάσταση νηστείας και μετά από τη λήψη γεύματος. Μια κλινική δοκιμή της πιογλιταζόνης έναντι της γλικλαζιδης σε μονοθεραπεία, έλαβε παράταση στα δύο έτη, με σκοπό την αξιολόγηση του χρόνου αποτυχίας στη ρύθμιση του διαβήτη (σαν αποτυχία στη ρύθμιση ορίζεται η εμφάνιση τιμής HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,0% μετά από τους πρώτους έξι μήνες θεραπευτικής αγωγής). Η ανάλυση Kaplan-Meier έδειξε ότι εμφανίστηκε αποτυχία στη ρύθμιση του διαβήτη σε συντομότερο χρονικό διάστημα κατά τη μονοθεραπεία με γλικλαζίδη συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με πιογλιταζόνη. Μετά τα δύο έτη, ο γλυκαιμικός έλεγχος (οριζόμενος ως HbA<sub>1c</sub> < 8,0%) διατηρήθηκε στο 69% των ασθενών που έλαβαν πιογλιταζόνη συγκριτικά με το 50% των ασθενών που έλαβαν γλικλαζίδη. Σε άλλη μελέτη, διάρκειας 2 ετών, συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής πιογλιταζόνης με προσθήκη μετφορμίνης έναντι γλικλαζιδης με προσθήκη μετφορμίνης, ο γλυκαιμικός έλεγχος, υπολογιζόμενος ως η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της HbA<sub>1c</sub>, ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο ομάδων, μετά από ένα έτος θεραπείας. Το ποσοστό επιδείνωσης της HbA<sub>1c</sub> κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους ήταν μικρότερο στην ομάδα της πιογλιταζόνης συγκριτικά με την ομάδα της γλικλαζιδης.

Σε μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo), ασθενείς που παρά την τρίμηνη περίοδο βελτιστοποίησης της αγωγής με ινσουλίνη, είχαν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, τυχαίοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) για 12 μήνες. Οι ασθενείς λαμβάνοντας πιογλιταζόνη

είχαν μια μέση μείωση HbA1c 0,45% έναντι εκείνων που συνέχισαν να λαμβάνουν μόνο ινσουλίνη, καθώς επίσης και μείωση της δόσης της ινσουλίνης στην ομάδα που λάμβανε πιογλιταζόνη.

Η ανάλυση HOMA δείχνει ότι η πιογλιταζόνη βελτιώνει τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων καθώς και αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Κλινικές μελέτες διάρκειας δύο ετών έδειξαν τη διατήρηση αυτών των επιδράσεων.

Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας ενός έτους, η πιογλιταζόνη έδειξε σταθερή μείωση, στατιστικά σημαντική, του κλάσματος αλβουμίνης/κρεατινίνης συγκριτικά με την αρχική τιμή.

Η επίδραση της πιογλιταζόνης (45 mg σε μονοθεραπεία έναντι εικονικού φαρμάκου-placebo) μελετήθηκε σε μία μικρή δοκιμή διάρκειας 18 εβδομάδων, σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη. Η πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών. Η εναπόθεση λίπους στη σπλαχνική περιοχή μειώθηκε σημαντικά, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της εναπόθεσης λίπους στην υποδόρια (εξω-κοιλιακή) περιοχή. Παρόμοιες μεταβολές στην κατανομή λίπους σώματος από την πιογλιταζόνη συνοδεύονται με ενίσχυση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές έχουν αναφερθεί ελαττωμένα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων και αυξημένα επίπεδα HDL - χοληστερόλης, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), με μικρές, άλλα όχι κλινικά σημαντικές αυξήσεις των επιπέδων της LDL - χοληστερόλης. Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας δύο ετών, η πιογλιταζόνη μείωσε τα επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα και αύξησε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), τη μετφορμίνη ή τη γλικλαζίδη. Η πιογλιταζόνη δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo), ενώ μειώσεις παρατηρήθηκαν με τη μετφορμίνη και τη γλικλαζίδη. Σε μελέτη, διάρκειας 20 εβδομάδων, στην οποία μειώθηκαν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, η πιογλιταζόνη μείωσε και τη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαμία, επιδρώντας στην απορρόφηση και στην ηπατική σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα της επίδρασης της πιογλιταζόνης στη γλυκαιμία και διέφεραν στατιστικά σημαντικά, από τα αντίστοιχα της γλιβενκλαμίδης.

Στην PROactive, μια κλινική μελέτη έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, 5.238 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προϋπάρχουσα σοβαρή μακροαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε πιογλιταζόνη ή εικονικό φάρμακο (placebo) στην ήδη υπάρχουσα αντιδιαβητική και καρδιαγγειακή θεραπεία διάρκειας το πολύ 3,5 έτη. Ο πληθυσμός της μελέτης είχε μέσο όρο ηλικίας τα 62 έτη. Ο μέσος όρος διάρκειας του διαβήτη ήταν 9,5 έτη. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών ελάμβαναν ινσουλίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ή σουλφονουρία. Για να εισαχθούν οι ασθενείς στη μελέτη θα έπρεπε να είχαν υποβληθεί ή υποστεί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, διαδερμική καρδιακή παρέμβαση ή στεφανιαίο αρτηριακό παρακαμπτήριο μόσχευμα, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στεφανιαία αρτηριακή νόσος ή περιφερική αρτηριακή αποφρακτική νόσος. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν ένα προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου και περίπου 20% είχαν υποστεί εγκεφαλικό. Περίπου ο μισός πληθυσμός της μελέτης είχε τουλάχιστον δύο από τα καρδιαγγειακά κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (95%) ελάμβαναν φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα για καρδιαγγειακή νόσο (βήτα αποκλειστές, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACE), ανταγωνιστές αγγειοτενσίνη II, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, νιτρούδη, διουρητικά, ασπιρίνη, στατίνες, φιμπράτες).

Παρόλο που η μελέτη απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο, το οποίο περιλάμβανε το σύνολο των παρακάτω, θνητότητα ανεξαρτήτου αιτίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, σοβαρό ακρωτηριασμό κάτω άκρων, επαναγγείωση στεφανιαίων και επαναγγείωση των κάτω άκρων, τα αποτελέσματα της όμως αποδεικνύουν ότι η χρήση της πιογλιταζόνης δε σχετίζεται με καρδιαγγειακές μακροπρόθεσμες ανησυχίες. Παρόλα αυτά οι επιπτώσεις του οιδήματος, της αύξησης βάρους και της καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκαν. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της θνησιμότητας από καρδιακή ανεπάρκεια.

### Μετορμίνη

Η μετορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιπεργλυκαιμική δράση, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετορμίνη μπορεί να δράσει μέσω τριών μηχανισμών:

- με μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω αναστολής της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης
- στους μυς, αυξάνοντας ελαφρά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της ινσουλίνης
- με καθυστέρηση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου δρώντας πάνω σε ένα ένζυμο του γλυκογόνου. Η μετορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς κάποιων συγκεκριμένου τύπου μεταφορέων γλυκόζης της κυτταρικής μεμβράνης (GLUT - 1 και GLUT - 4).

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της στη γλυκαιμία, η μετορμίνη έχει θετικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό φάνηκε σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDLc και των τριγλυκεριδίων.

Η προοπτική τυχαιοποιημένη (UKPDS) μελέτη έχει τεκμηριώσει τα μακροπρόθεσμα οφέλη του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για τους υπέρβαρους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μετορμίνη μετά την αποτυχία της δίαιτας δείχνουν:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών που σχετίζονται με το διαβήτη στην ομάδα της μετορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι μόνο της δίαιτας (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0023$ , και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονουρία και μονοθεραπείας με ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0034$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη: μετορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη,  $p=0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη έναντι μόνο της δίαιτας 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,011$ ), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονουρία και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,021$ )
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, μόνο δίαιτα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,01$ ).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Competact σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2. βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Competact**

Μελέτες βιοϊσοδυναμίας σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι το Competact είναι βιοϊσοδύναμο με τη χορήγηση πιογλιταζόνης και μετορμίνης ως ξεχωριστά δισκία.

Η τροφή δεν είχε επίδραση στις τιμές AUC και  $C_{max}$  της πιογλιταζόνης όταν το Competact χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Ωστόσο, στην περίπτωση της μετορμίνης, στην κατάσταση κορεσμού, οι μέσες τιμές AUC και  $C_{max}$  ήταν χαμηλότερες (13% και 28% αντίστοιχα). Το  $T_{max}$

καθυστέρησε από το φαγητό κατά περίπου 1,9 ώρες για την πιογλιταζόνη και 0,8 ώρες για τη μετφορμίνη.

Οι παρακάτω αναφορές αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του καθενός δραστικού συστατικού του Competact.

### Πιογλιταζόνη

#### *Απορρόφηση*

**Μετά την από του στόματος χορήγηση, η πιογλιταζόνη απορροφάται ταχύτατα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αμετάβλητης πιογλιταζόνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως εντός 2 ωρών μετά τη χορήγησή της. Ανάλογες αυξήσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν με δόσεις εύρους 2 - 60 mg. Κατάσταση σταθερής συγκέντρωσης επιτυγχάνεται μετά από 4 - 7 ημέρες χορήγησης. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις δεν έχουν ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της ουσίας ή των μεταβολιτών της. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 80%.**

#### *Κατανομή*

Ο όγκος κατανομής έχει εκτιμηθεί ότι είναι 0,25 l/kg στους ανθρώπους.

Η πιογλιταζόνη καθώς και οι δραστικοί μεταβολίτες αυτής δεσμεύονται ευρέως από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%).

#### *Βιομετασχηματισμός*

**Η πιογλιταζόνη υπόκειται σε σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό μέσω υδροξυλίωσης των αλειφατικών μεθυλενικών ομάδων αυτής. Αυτό γίνεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P450 2C8, όμως και πολλαπλοί άλλοι ισότυποι ίσως εμπλέκονται σε μικρότερο βαθμό. Τρεις από τους έξι γνωστούς μεταβολίτες είναι δραστικοί (M - II, M - III και M - IV). Λαμβανομένης υπόψη της δραστικότητας, της συγκέντρωσης πλάσματος και της πρωτεϊνικής τους δέσμευσης, η πιογλιταζόνη και ο μεταβολίτης αυτής M - III συνεισφέρουν ισοδύναμα στην αποτελεσματικότητα. Βάσει των ίδιων μετρήσεων, η συνεισφορά του μεταβολίτη M - IV στην αποτελεσματικότητα είναι τριπλάσια από αυτή της πιογλιταζόνης, ενώ η σχετική αποτελεσματικότητα του μεταβολίτη M - II είναι ελάχιστη.**

Σε *in vitro* μελέτες δεν έχει σημειωθεί καμία ένδειξη ότι η πιογλιταζόνη αναστέλλει οποιοδήποτε υπότυπο του κυτοχρώματος P450. Στον άνθρωπο, δεν υπάρχει επαγωγή των κύριων επαγωγίμων ισοενζύμων του P450, 1A, 2C8/9 και 3A4.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν δείξει ότι η πιογλιταζόνη δεν έχει καμία ουσιαστική επίδραση ούτε στις φαρμακοκινητικές ούτε στις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της διγοξίνης, της βαρφαρίνης, της φαινοπροκουμόνης και της μετφορμίνης. Συγχορήγηση της πιογλιταζόνης με γεμφιπροζίλη (ένας αναστολέας του κυτοχρώματος P450 2C8) ή με ριφαμπικίνη (ένας επαγωγέας του κυτοχρώματος P450 2C8) έχει αναφερθεί ότι αυξάνει ή μειώνει, αντίστοιχα, τη συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Αποβολή*

**Η ραδιοσημασμένη πιογλιταζόνη μετά την από του στόματος χορήγησή της στον άνθρωπο, ανιχνεύθηκε κυρίως στα κόπρανα (55%) και σε μικρότερη ποσότητα στα ούρα (45%). Στα ζώα, μόνο μια μικρή ποσότητα αμετάβλητης πιογλιταζόνης ανιχνεύθηκε στα ούρα ή στα κόπρανα. Στον άνθρωπο, η μέση ημιπερίοδος αποβολής από το πλάσμα της αμετάβλητης πιογλιταζόνης είναι 5 έως 6 ώρες και για όλους τους ενεργούς μεταβολίτες 16 έως 23 ώρες.**



### *Ηλικιωμένοι*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σταθερής κατάστασης είναι παρόμοιες στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών όπως και στους νεότερους ασθενείς.

### *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της πιογλιταζόνης και των μεταβολιτών της είναι χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, αλλά με παρόμοια κάθαρση της μητρικής ουσίας, μετά την από του στόματος χορήγηση. Επομένως, η συγκέντρωση ελεύθερης (μη δεσμευμένης) πιογλιταζόνης παραμένει αμετάβλητη.

### *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Η συνολική συγκέντρωση της πιογλιταζόνης στο πλάσμα παραμένει αμετάβλητη αλλά με αυξημένο όγκο κατανομής. Επομένως, μειώνεται η ενδογενής κάθαρση, συνοδευόμενη με μεγαλύτερο μη δεσμευμένο κλάσμα πιογλιταζόνης.

## Μεθορμίνη

### *Απορρόφηση*

Μετά τη χορήγηση μίας από του στόματος δόσης μεθορμίνης, το  $t_{max}$  επιτυγχάνεται σε 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου 500 mg μεθορμίνης είναι περίπου 50 – 60% σε υγιή άτομα. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, το κλάσμα που δεν έχει απορροφηθεί και ξαναβρίσκεται στα κόπρανα είναι 20 - 30%.

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση της μεθορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Υποθέτουμε ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μεθορμίνης δεν είναι γραμμική. Στις συνήθεις δόσεις μεθορμίνης και στα συνήθη δοσολογικά σχήματα, σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε 24 – 48 ώρες και είναι γενικά χαμηλότερες από 1 µg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της μεθορμίνης ( $C_{max}$ ) δεν υπερέβαιναν τα 4 µg/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει την έκταση και ελαφρά καθυστερεί την απορρόφηση της μεθορμίνης. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης των 850 mg, παρατηρήθηκε 40% χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος, 25% μείωση του AUC και 35 λεπτών παράταση του χρόνου μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος. Η κλινική συσχέτιση αυτής της μείωσης δεν είναι γνωστή.

### *Κατανομή*

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μεθορμίνη διαιρείται μέσα στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από ότι στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθροκύτταρα πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Το μέσο  $V_d$  είχε εύρος μεταξύ 63 – 276 l.

### *Βιομετασχηματισμός*

Η μεθορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχουν αναγνωριστεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

### *Αποβολή*

Η νεφρική κάθαρση της μεθορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μεθορμίνη απεκκρίνεται με σπειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Μετά τη χορήγηση μίας δόσης από το στόμα, ο εμφανής τελικός χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι επηρεασμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται σε αναλογία με την κάθαρση της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής-αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μεθορμίνης στο πλάσμα.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν γίνει μελέτες σε ζώα με τα συνδυασμένα προϊόντα του Competact. Τα παρακάτω δεδομένα είναι ευρήματα από μελέτες που διενεργήθηκαν με την πιογλιταζόνη ή τη μετφορμίνη ξεχωριστά.

#### Πιογλιταζόνη

**Σε τοξικολογικές μελέτες, αύξηση του όγκου κατανομής πλάσματος με αιμοαραιώση, αναιμία και αναστρέψιμη έκκεντρη καρδιακή υπερτροφία ήταν σταθερά εμφανής μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντικούς, αρουραίους, κύνες και πιθήκους. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν αυξημένη εναπόθεση λίπους και λιπώδης διήθηση. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν στα ζώα σε συγκεντρώσεις πλάσματος  $\leq 4$  φορές της κλινικής έκθεσης. Στις μελέτες ζώων με πιογλιταζόνη παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην ανάπτυξη των εμβρύων. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη δράση της πιογλιταζόνης στη μείωση της μητρικής υπερινσουλιναιμίας καθώς και της αυξημένης αντοχής στην ινσουλίνη η οποία εμφανίζεται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα του μεταβολικού υποστρώματος που είναι διαθέσιμη για την ανάπτυξη του εμβρύου.**

Η πιογλιταζόνη στερείται δυνητικής γονοτοξικότητας στο σύνολο των *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών γονιδιακής τοξικότητας. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας (σε άρρνες και σε θήλειες) και όγκων (σε άρρνες) του επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως παρατηρήθηκε σε αρουραίους μετά από χορήγηση πιογλιταζόνης για χρονικό διάστημα έως 2 έτη.

Ο σχηματισμός και η παρουσία ουρόλιθων με συνεπακόλουθη φλεγμονή και υπερπλασία θεωρήθηκαν δεδομένα σε μηχανιστική βάση για την παρατηρηθείσα ανάπτυξη όγκων σε άρρνα αρουραίο. Μια μηχανιστική μελέτη 24 μηνών σε άρρνες αρουραίους κατέδειξε ότι η χορήγηση πιογλιταζόνης οδήγησε σε αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης υπερπλαστικών αλλαγών στην κύστη. Η διαιτητική οξύνιση μείωσε σημαντικά, αλλά δεν ανέστειλε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Η παρουσία μικροκρυστάλλων επιδείνωσε τη υπερπλαστική απόκριση αλλά δεν θεωρήθηκε η αρχική αιτία των υπερπλαστικών αλλαγών. Η αιτιολογική συσχέτιση σε ανθρώπους ευρημάτων όγκων σε άρρνα αρουραίο δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη όγκων σε ποντικούς και των δύο φύλων. Δεν παρατηρήθηκε υπερπλασία της ουροδόχου κύστεως σε κύνες ή πιθήκους μετά την αγωγή με πιογλιταζόνη για χρονικό διάστημα έως 12 μήνες.

Σε ένα μοντέλο ζώων με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με δύο άλλες θειαζολιδινεδιόνες προκάλεσε αύξηση της έκτασης του όγκου του παχέος εντέρου. Η αιτιολογική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν έχει εξακριβωθεί.

#### Μετφορμίνη

Τα προκλινικά δεδομένα για τη μετφορμίνη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Ποβιδόνη (K30)  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τάλκης  
Τιτανίου διοξείδιο (E171).

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αλουμίνιο/περιέκτης αλουμινίου (κυψέλες).  
Συσκευασίες των 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180.  
Πολλαπλή συσκευασία των 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκίων και αλουμινίου/αλουμινίου διάτρητο blister, μονάδων δόσης σε συσκευασία 60 x 1 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/354/001  
EU/1/06/354/002  
EU/1/06/354/003  
EU/1/06/354/004  
EU/1/06/354/005  
EU/1/06/354/006  
EU/1/06/354/007  
EU/1/06/354/008  
EU/1/06/354/009  
EU/1/06/354/010  
EU/1/06/354/011  
EU/1/06/354/012

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/07/2006  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25/04/2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Ιρλανδία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα παρέχει ένα εκπαιδευτικό πακέτο που θα απευθύνεται σε όλους τους ιατρούς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χρησιμοποιήσουν Πιογλιταζόνη. Πριν από τη διανομή του οδηγού συνταγογράφησης σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας έχει συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή, το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με ένα σχέδιο επικοινωνίας.

- Αυτό το εκπαιδευτικό πακέτο σκοπεύει να ενισχύσει τη συνειδητοποίηση των σημαντικών γνωστών κινδύνων του καρκίνου ουροδόχου κύστης και της καρδιακής ανεπάρκειας και των γενικών συστάσεων που προορίζονται για να βελτιστοποιήσουν τη διαφορά οφέλους-κινδύνου σε επίπεδο ασθενή.
- Το εκπαιδευτικό πακέτο του ιατρού θα περιλαμβάνει: Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, το φύλλο οδηγιών χρήσης και έναν Οδηγό Συνταγογράφησης.

Ο Οδηγός Συνταγογράφησης επισημαίνει τα κατωτέρω:

- Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών συμπεριλαμβανομένου ότι η Πιογλιταζόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε θεραπεία πρώτης γραμμής και να δίνει έμφαση στην ανάγκη για κανονικό επανέλεγχο του οφέλους της θεραπείας.
- Τον κίνδυνο καρκίνου ουροδόχου κύστης και σχετική συμβουλή ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και σχετική συμβουλή ελαχιστοποίησης του κινδύνου.
- Προσοχή στη χρήση σε ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη τους σχετικούς με την ηλικία κινδύνους (ειδικότερα καρκίνο ουροδόχου κύστης, κατάγματα και καρδιακή ανεπάρκεια).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ (ΜΕ BLUE BOX)  
(ΕΞΑΙΡΟΥΝΤΑΙ ΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Competact 15 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
πιογλιταζόνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

14 δισκία  
28 δισκία  
30 δισκία  
50 δισκία  
56 δισκία  
60 δισκία  
90 δισκία  
98 δισκία  
112 δισκία  
180 δισκία  
60 x 1 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/354/001 14 δισκία  
EU/1/06/354/002 28 δισκία  
EU/1/06/354/003 30 δισκία  
EU/1/06/354/004 50 δισκία  
EU/1/06/354/005 56 δισκία  
EU/1/06/354/006 60 δισκία  
EU/1/06/354/007 90 δισκία  
EU/1/06/354/008 98 δισκία  
EU/1/06/354/010 112 δισκία  
EU/1/06/354/009 180 δισκία  
EU/1/06/354/012 60 x 1 δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Competact των 15 mg/850 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)  
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (98 ΔΙΣΚΙΑ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Competact 15 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
πιογλιταζόνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

98 δισκία

Συστατικά πολλαπλής συσκευασίας. Περιλαμβάνει 2 συσκευασίες, η καθεμία περιέχει

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα μεμονωμένα κουτιά να μην πωλούνται ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/354/011

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Competact των 15 mg/850 mg

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ (ΜΕ BLUE BOX)  
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ (2 x 98 ΔΙΣΚΙΑ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Competact 15 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
πιογλιταζόνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνη (ως υδροχλωρική) και 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία: 196 (2 συσκευασίες των 98) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Δανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/06/354/011 2 x 98 δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Competact των 15 mg/850 mg.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Competact 15 mg/850 mg δισκία  
πιογλιταζόνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Takeda (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΓΙΑ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ:**

Συσκευασία τύπου blister 7 δισκίων	Συσκευασία τύπου blister 14 δισκίων	
Δευ	Δευ 1	Δευ 2
Τρί	Τρί 1	Τρί 2
Τετ	Τετ 1	Τετ 2
Πέμ	Πέμ 1	Πέμ 2
Παρ	Παρ 1	Παρ 2
Σάβ	Σάβ 1	Σάβ 2
Κυρ	Κυρ 1	Κυρ 2



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Competact δισκία των 15 mg/850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο πιογλιταζόνη/μετφορμίνη υδροχλωρική

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Competact και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Competact
3. Πώς να πάρετε το Competact
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Competact
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Competact και ποια είναι η χρήση του

Το Competact περιέχει πιογλιταζόνη και μετφορμίνη. Αυτό είναι ένα αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν που χρησιμοποιείται από ενήλικες για τη θεραπεία του τύπου 2 (μη-ινσουλινοεξαρτώμενο) σακχαρώδη διαβήτη, όταν η θεραπεία μόνο με μετφορμίνη δεν είναι επαρκής. Αυτός ο τύπου 2 διαβήτης συνήθως εμφανίζεται σε ενήλικες ασθενείς ιδιαίτερα ως αποτέλεσμα υπέρβαρου ανθρώπου και όταν το σώμα είτε δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη (μια ορμόνη που ελέγχει τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος), ή δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγει. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν το Competact λειτουργεί 3 έως 6 μήνες μετά από τότε που αρχίσατε να το παίρνετε.

Το Competact, βοηθά στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματός σας, όταν πάσχετε από τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη, βοηθώντας το σώμα σας να χρησιμοποιήσει καλύτερα την ινσουλίνη που παράγει.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Competact

##### Μην πάρετε το Competact

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πιογλιταζόνη, τη μετφορμίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν πάσχετε από καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε καρδιακή ανεπάρκεια στο παρελθόν.
- εάν πάθατε πρόσφατα καρδιακή προσβολή, έχετε σοβαρά προβλήματα με το κυκλοφορικό συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας ή αναπνευστικές δυσκολίες.
- εάν πάσχετε από ηπατική ασθένεια.
- εάν καταναλώνετε υπερβολική ποσότητα αλκοόλ (είτε καθημερινώς είτε κατά καιρούς).
- εάν έχετε μη ελεγχόμενο διαβήτη με, για παράδειγμα, σοβαρή υπεργλυκαιμία (υψηλή γλυκόζη αίματος), ναυτία, έμετο, διάρροια, γρήγορη απώλεια βάρους, γαλακτική οξέωση (βλ. «Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης» παρακάτω) ή κετοξέωση. Η κετοξέωση είναι μια κατάσταση στην οποία ουσίες που ονομάζονται 'κετονικά σώματα' συσσωρεύονται στο αίμα και η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διαβητικό προ-κόμα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν στομαχικό πόνο, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, υπνηλία ή η αναπνοή σας αναπτύσσει μια ασυνήθιστη φρουτώδη οσμή.

- εάν έχετε ή είχατε ποτέ καρκίνο της ουροδόχου κύστης.
- εάν έχετε αίμα στα ούρα σας που ο γιατρός σας δεν έχει ελέγξει.
- εάν έχετε σοβαρά μειωμένη νεφρική λειτουργία.
- εάν έχετε σοβαρή μόλυνση ή είστε αφυδατωμένοι.
- εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε συγκεκριμένου τύπου ακτινογραφία με ενέσιμη χρωστική, ενημερώστε τον γιατρό σας, επειδή πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Competact για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα πριν και μετά την εξέταση.
- εάν θηλάζετε.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Competact (βλ. επίσης παράγραφο 4).

- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με την καρδιά. Κάποιοι ασθενείς με μακρύ ιστορικό τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη και καρδιοπάθεια ή προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο οι οποίοι θεραπεύτηκαν με πιογλιταζόνη και ινσουλίνη μαζί, εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια. Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε σημάδια καρδιακής ανεπάρκειας όπως ασυνήθιστη δύσπνοια ή γρήγορη αύξηση βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα).
- εάν συγκρατείτε νερό (κατακράτηση υγρών) ή έχετε προβλήματα καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα εάν είστε ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών. Εάν παίρνετε αντιφλεγμονώδη φάρμακα τα οποία μπορεί επίσης να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και οίδημα, πρέπει επίσης να ενημερώσετε το γιατρό σας.
- εάν πάσχετε από ειδική διαβητική πάθηση του οφθαλμού, που καλείται οίδημα της ωχράς κηλίδας (οίδημα στο πίσω μέρος του οφθαλμού), ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποια αλλαγή στην όρασή σας.
- εάν έχετε κύστεις στις ωοθήκες σας (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών). Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να μείνετε έγκυος επειδή μπορεί να έχετε ξανά ωορρηξία όταν παίρνετε το Competact. Εάν αυτό ισχύει για σας, χρησιμοποιείτε κατάλληλη αντισύλληψη για να αποφύγετε την πιθανότητα μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης.
- εάν έχετε κάποιο πρόβλημα με το συκώτι. Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Competact πρέπει να δώσετε δείγμα αίματος για να ελέγξετε τη λειτουργία του συκωτιού σας. Αυτός ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα. Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρουσιάσετε συμπτώματα που υποδηλώνουν ένα πρόβλημα με το συκώτι σας (όπως αίσθηση ότι είστε άρρωστος χωρίς αυτό να εξηγείται, έμετο, στομαχικός πόνος, κούραση, απώλεια όρεξης ή/και σκούρα ούρα) καθώς η λειτουργία του συκωτιού σας πρέπει να ελεγχθεί.

Μπορείτε επίσης να παρουσιάσετε μειωμένες τιμές στην εξέταση αίματος (ανααιμία).

### **Κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης**

Το Competact μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια, αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, ειδικά εάν οι νεφροί σας δεν λειτουργούν σωστά. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι επίσης αυξημένος με μη ελεγχόμενο διαβήτη, σοβαρές λοιμώξεις, παρατεταμένη νηστεία ή πρόσληψη οινοπνευματωδών, αφυδάτωση (βλ. περαιτέρω πληροφορίες παρακάτω), ηπατικά προβλήματα και οποιεσδήποτε ιατρικές καταστάσεις στις οποίες ένα μέρος του οργανισμού έχει μειωμένη παροχή οξυγόνου (όπως οξεία σοβαρή καρδιακή νόσος).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω εφαρμόζεται στην περίπτωσή σας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

**Σταματήστε να παίρνετε το Competact για σύντομο χρονικό διάστημα εάν έχετε μια κατάσταση που μπορεί να συσχετίζεται με αφυδάτωση** (σημαντική απώλεια σωματικών υγρών) όπως σοβαρό έμετο, διάρροια, πυρετό, έκθεση σε θερμότητα ή εάν πίνετε λιγότερα υγρά από ό,τι συνήθως. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες.

**Σταματήστε να παίρνετε το Competact και επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως εάν παρουσιάσετε ορισμένα από τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης**, καθώς αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

Στα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης περιλαμβάνονται:

- έμετος
- κοιλιαλγία (κοιλιακός πόνος)
- μυϊκές κράμπες
- γενικό αίσθημα αδιαθεσίας με σοβαρή κόπωση
- δυσκολία στην αναπνοή
- μειωμένη σωματική θερμοκρασία και καρδιακός παλμός

Η γαλακτική οξέωση είναι μια ιατρική επείγουσα κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε νοσοκομείο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Competact, ο γιατρός σας θα ελέγχει τη νεφρική λειτουργία σας τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο ή συχνότερα εάν είστε ηλικιωμένος(η) ή/και εάν έχετε επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

Εάν χρειάζεται να υποβληθείτε σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Competact κατά τη διάρκεια της επέμβασης και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά από αυτήν. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Competact.

#### Υπογλυκαιμία

Εάν παίρνετε το Competact μαζί με άλλα φάρμακα για το διαβήτη, είναι πολύ πιθανό το σάκχαρο στο αίμα σας να πέσει κάτω από το κανονικό επίπεδο (υπογλυκαιμία). Εάν παρουσιάσετε συμπτώματα υπογλυκαιμίας, όπως αδυναμία, ζάλη, αυξημένη εφίδρωση, γρήγορο καρδιακό ρυθμό, διαταραχές της όρασης ή δυσκολία στη συγκέντρωση, πρέπει να πάρετε λίγη ζάχαρη για να αυξήσετε και πάλι τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για περισσότερες πληροφορίες, εάν δεν είστε σίγουρος πώς να το αναγνωρίσετε αυτό. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μερικούς κύβους ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή ζαχαρούχο χυμό φρούτων.

#### Σπασμένα οστά

Παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός καταγμάτων σε ασθενείς, ιδιαίτερα στις γυναίκες που ελάμβαναν πιογλιταζόνη. Ο γιατρός θα λάβει αυτό το δεδομένο υπόψη του κατά την αγωγή του διαβήτη σας.

#### Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δε συνιστάται.

#### Άλλα φάρμακα και Competact

Εάν χρειάζεται να λάβετε ένεση σκιαγραφικού μέσου το οποίο περιέχει ιώδιο στην κυκλοφορία του αίματός σας, για παράδειγμα στα πλαίσια ακτινογραφίας ή σάρωσης, πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Competact πριν και κατά τον χρόνο της ένεσης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε πρέπει να σταματήσετε και πότε να αρχίσετε ξανά τη θεραπεία σας με το Competact.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Μπορεί να χρειάζεστε συχνότερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας, ή ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δοσολογία του το Competact. Είναι ιδιαίτερος σημαντικό να αναφέρετε τα ακόλουθα:

- γεμφιπροζίλη (χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης)
- ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων μολύνσεων)
- σιμετιδίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση των οξέων του στομάχου)
- γλυκοκορτικοειδή (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονής)
- βήτα 2 αγωνιστές (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος)
- φάρμακα τα οποία αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και της φλεγμονής (ΜΣΑΦ και αναστολείς COX-2, όπως ιβουπροφαίνη και σελεκοξίμη)

- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης (αναστολείς ACE και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II)

### **Το Competact με οινόπνευμα**

Αποφεύγετε την υπερβολική πρόσληψη οινοπνευματωδών ενώ παίρνετε το Competact καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Κύηση και θηλασμός**

- εάν είσθε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας. Το Competact δε συνιστάται στην εγκυμοσύνη. Εάν επιθυμείτε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα σας υποδείξει τη διακοπή λήψης του φαρμάκου αυτού.
- μη χρησιμοποιείτε το Competact εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε το βρέφος σας (βλ. παραπάνω στο «Μην πάρετε το Competact»).

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το φάρμακο αυτό δεν επιδρά στην ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών, αλλά προσέξτε εάν παρουσιάσετε μη φυσιολογική όραση.

## **3. Πώς να πάρετε το Competact**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο δύο φορές την ημέρα. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός ενδέχεται να σας δώσει οδηγίες να παίρνετε διαφορετική δόση. Εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία, ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει χαμηλότερη δόση, η οποία ενδέχεται να χρειάζεται να δίνεται σε χωριστά δισκία πιογλιταζόνης και μετφορμίνης.

Να καταπίνετε τα δισκία μαζί με ένα ποτήρι νερό. Μπορείτε να πάρετε τα δισκία σας με ή αμέσως μετά την τροφή, για να μειωθεί η πιθανότητα μιας στομαχικής διαταραχής.

Εάν ακολουθείτε ειδική διαίτα για το διαβήτη, θα πρέπει να συνεχίσετε κανονικά αυτή τη διαίτά σας, κατά τη διάρκεια της αγωγής με Competact.

Θα πρέπει να ελέγχετε το σωματικό βάρος σας σε κανονικά χρονικά διαστήματα. Ενημερώστε το γιατρό σας, σε περίπτωση αύξησης του βάρους σας.

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει να κάνετε αιματολογικές εξετάσεις σε περιοδικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της αγωγής με Competact. Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται η κανονική ηπατική λειτουργία. Τουλάχιστον μια φορά το χρόνο (πιο συχνά αν είστε ηλικιωμένοι ή αν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας) ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τη σωστή λειτουργία των νεφρών σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Competact από την κανονική**

Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος ή ένα παιδί λάβει το φάρμακό σας, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας, άμεσα. Το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να πέσει κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα και μπορεί να αυξηθεί με τη λήψη ζάχαρης. Συνιστάται να έχετε μαζί σας μερικούς κύβους ζάχαρης, γλυκά, μπισκότα ή σακχαρούχο χυμό φρούτων.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Competact από την κανονική, ενδέχεται να παρουσιάσετε γαλακτική οξέωση. (βλ. παραπάνω στο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Competact**

Να παίρνετε το Competact κάθε μέρα, όπως σας έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό σας. Ωστόσο, εάν ξεχάσετε μια δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και συνεχίστε κανονικά με την επόμενη δόση. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Competact**

Το Competact πρέπει να χρησιμοποιείται καθημερινά για να δράσει αποτελεσματικά. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Competact, το σάκχαρο στο αίμα σας μπορεί να ανέβει. Συζητήστε με το γιατρό σας πριν σταματήσετε αυτή τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Competact μπορεί να προκαλέσει μια πολύ σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως 1 χρήστη στους 10.000), αλλά πολύ σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία ονομάζεται γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Εάν συμβεί αυτό, πρέπει **να σταματήσετε να παίρνετε το Competact και επικοινωνήσετε με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως**, καθώς η γαλακτική οξέωση μπορεί να οδηγήσει σε κώμα.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης έχει εκδηλωθεί όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα) σε ασθενείς που παίρνουν Competact. Τα σημάδια και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αίμα στα ούρα σας, πόνος κατά την ούρηση ή ξαφνική ανάγκη να ουρήσετε. Εάν εκδηλώσετε κάποιο από αυτά, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν το γιατρό σας.

Σπασμένα κόκαλα έχουν αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στα 10 άτομα) σε γυναίκες ασθενείς που παίρνουν Competact και έχουν επίσης αναφερθεί σε άνδρες ασθενείς (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) που παίρνουν Competact. Αν εκδηλώσετε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Έχει αναφερθεί όραση θαμπή λόγω οιδήματος (ή υγρού) στο πίσω μέρος του οφθαλμού (οίδημα της ωχράς κηλίδας) (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εάν παρατηρήσετε αυτά τα συμπτώματα για πρώτη φορά επικοινωνήστε με το γιατρό σας όσο πιο γρήγορα γίνεται. Επίσης, αν έχετε ήδη όραση θαμπή και τα συμπτώματα επιδεινωθούν, επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως.

Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) σε ασθενείς που παίρνουν Competact. Αν εκδηλώσετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση, όπως κνίδωση και πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το συντομότερο δυνατόν τον γιατρό σας.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς μετά τη χορήγηση Competact

πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- στομαχικός πόνος
- αίσθηση ότι είστε άρρωστος (ναυτία)
- έμετος
- διάρροια
- απώλεια όρεξης

συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- εντοπισμένη διόγκωση (οίδημα)
- αύξηση σωματικού βάρους
- κεφαλαλγία

- λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος
- ανώμαλη όραση
- αρθραλγία
- ανικανότητα
- αιματοουρία
- μείωση στον αριθμό των ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- μούδιασμα
- διαταραχή γεύσης

όχι συχνές

- φλεγμονή των κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα)
- αέρια
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)

πολύ σπάνιες

- μείωση της ποσότητας της βιταμίνης B<sub>12</sub> στο αίμα
- ερυθρότητα του δέρματος
- κνησμός του δέρματος
- εξάνθημα αυξημένο και με κνησμό (κνίδωση)

μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- φλεγμονή στο συκώτι (ηπατίτιδα)
- το συκώτι δεν δουλεύει όσο καλά θα έπρεπε (μεταβολές στα ένζυμα του συκωτιού)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το Competact**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη (blister) μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Competact**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η πιογλιταζόνη και η υδροχλωρική μετμορφίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg πιογλιταζόνης (ως υδροχλωρική) και 850 mg υδροχλωρικής μετμορφίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, ποβιδόνη (K 30), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, τάλκης και τιτανίου διοξείδιο.

### **Εμφάνιση του Competact και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Competact είναι λευκά έως υπόλευκα, μακρόστενα, κυρτά, με ανάγλυφη την ένδειξη '15 / 850' στη μια πλευρά του δισκίου και την ένδειξη '4833M' στην άλλη. Τα δισκία διατίθενται σε συσκευασίες, με περιέκτες αλουμινίου/αλουμινίου (κυψέλες) των 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, πολλαπλές συσκευασίες των 196 (2 συσκευασίες των 98) δισκίων ανά συσκευασία ή αλουμινίου/αλουμινίου διάτρητο blister, μονάδων δόσης των 60 x 1 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Takeda Pharma A/S,  
Dybendal Alle 10,  
2630 Taastrup,  
Δανία.

### **Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
takeda-belgium@takeda.com

### **Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel: +370 (5) 2649600

### **България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36; + 359 2 958 15 29

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
takeda-belgium@takeda.com

### **Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 11 11

### **Malta**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
medinfo@takeda.de

### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 30 60 25 800

### **Eesti**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 11 11

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 6676 3030  
infonorge@takeda.com

### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H  
Tel: +43(0)800 20 80 50



**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34 (91) 663 50 00

**France**

Takeda France  
Tél: +33 1 46 25 16 16

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o  
Tel: +385 1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
vistor@vistor.is

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601

**Κύπρος**

Takeda Pharma A/S  
Τηλ: +45 46 77 11 11

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 6 7 364 000

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 6600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: +40 21 4023000

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel. + 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: +358 (0)9 8545250

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@takeda.com

**United Kingdom**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0)1628 537 900

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu>.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**  
**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η μετφορμίνη, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, θεωρείται η πρώτη επιλογή στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και χρησιμοποιείται ευρέως στην ΕΕ. Επί του παρόντος, η χρήση της μετφορμίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν είναι εναρμονισμένη σε ολόκληρη την ΕΕ και αντενδείκνυται σε ασθενείς που βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια της μέτριας νεφρικής ανεπάρκειας, ανάλογα με το κράτος μέλος και το προϊόν. Κρίνεται ότι είναι προς το συμφέρον της Ένωσης να επαναξιολογηθεί η επάρκεια των υφιστάμενων συστάσεων για τα προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη όσον αφορά τη χρήση σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Οι εν λόγω ασθενείς αποτελούν μεγάλο πληθυσμό σε ολόκληρη την Ένωση, που επί του παρόντος ενδέχεται να μην έχει πρόσβαση στα οφέλη της μετφορμίνης.

Ως εκ τούτου, στις 25 Ιανουαρίου 2016, οι Κάτω Χώρες κίνησαν διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και ζήτησαν από την CHMP να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

## Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Τα οφέλη της μετφορμίνης στη θεραπεία του ΣΔΤ2 σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια έχουν καταδειχθεί σε ό,τι αφορά τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνησιμότητας από όλα τα αίτια. Επιπροσθέτως, η θεραπεία με μετφορμίνη επιβραδύνει την περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και παρέχει πρόσθετα σημαντικά μικροαγγειακά και μακροαγγειακά οφέλη στον εν λόγω πληθυσμό ασθενών.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί όσον αφορά τη χρήση της μετφορμίνης σε διαβητικά άτομα είναι ήπια έως μέτρια γαστρεντερικά συμβάντα, μεταξύ άλλων διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος και μειωμένη όρεξη. Πέραν της γαλακτικής οξέωσης, το συνολικό προφίλ ασφάλειας της μετφορμίνης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης είναι πολύ σπάνιος στην κλινική πρακτική και, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, παρατηρείται μόνο σε επείγοντα περιστατικά. Επιπλέον, μολονότι δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αιτιολογικής συσχέτισης, τα πιθανότερα αίτια της γαλακτικής οξέωσης είναι άλλοι παράγοντες και όχι η μετφορμίνη.

Συνολικά, η μετφορμίνη έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, σε μειωμένες δόσεις, χωρίς να προκαλέσει σημαντική αύξηση στις τιμές της μετφορμίνης ή του γαλακτικού στο πλάσμα. Επιπροσθέτως, οι πρόσφατες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία του ΣΔΤ2 συνιστούν τη χρήση της μετφορμίνης σε περιστατικά μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας. Καθώς η σχέση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της έκθεσης στη μετφορμίνη είναι σαφής, από τα δεδομένα που παρέχονται μπορεί να συναχθεί σύσταση για ημερήσια δόση 2.000 mg/ημέρα και 1.000 mg/ημέρα για τους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σταδίου 3α και 3β, αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, ο πιθανός αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης θα μπορούσε να ελαχιστοποιηθεί επαρκώς στους ασθενείς που πάσχουν από μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR μεγαλύτερος από 30 ml/min) με σαφή δοσολογική σύσταση, με πρόσθετη παρακολούθηση των επιπέδων του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και με επικαιροποίηση των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων στην ΠΧΠ και το φύλλο οδηγιών χρήσης. Επιπλέον, η ελαχιστοποίηση κινδύνου ρουτίνας θα επεκταθεί ώστε να συμπεριλάβει σωρευτική επανεξέταση της γαλακτικής οξέωσης στις ΕΠΠΑ και στοχευμένο ερωτηματολόγιο.

Με βάση την επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν

μετφορμίνη παραμένει ευνοϊκή και συνιστάται η τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας όσον αφορά τη χρήση τους στη νεφρική δυσλειτουργία.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη είναι ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος, όπως περιγράφεται παραπάνω.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP**

Εκτιμώντας ότι

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη.
- Η CHMP επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη για τη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (GFR 30-59 ml/min), με έμφαση στον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.
- Η CHMP έλαβε υπόψη ότι υπάρχουν στοιχεία από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες που υποδεικνύουν τα οφέλη της χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία μέτριου βαθμού (GFR 30-59 ml/min).
- Η CHMP έλαβε υπόψη της τα στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες, στα οποία καταδεικνύεται ότι η γαλακτική οξέωση είναι μια πολύ σπάνια πάθηση που εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με οξεία νεφρική ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σήψη. Από πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα εξάγεται το συμπέρασμα ότι τα κύρια αίτια της γαλακτικής οξέωσης είναι το καρδιογενές ή το υποογκαιμικό σοκ, η βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, το σοβαρό τραύμα και η σήψη. Ως εκ τούτου, η κύρια αιτία της γαλακτικής οξέωσης δεν είναι η θεραπεία με μετφορμίνη.
- Η CHMP έλαβε υπόψη ότι έχει καταδειχθεί σε δημοσιεύσεις στην ιατρική βιβλιογραφία ότι η μετφορμίνη σε μειωμένη δόση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Επιπλέον, δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η μετφορμίνη χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πρακτική σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, όπως αποτυπώνεται στις υφιστάμενες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές, χωρίς αξιοσημείωτη αύξηση του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης ή άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι ο κίνδυνος της γαλακτικής οξέωσης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία μέσω σαφών δοσολογικών συστάσεων, με πρόσθετη παρακολούθηση των επιπέδων του GFR πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και με επικαιροποίηση των προειδοποιήσεων και των προφυλάξεων στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και στο φύλλο οδηγιών χρήσης (ΦΟΧ). Επιπλέον, οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης ρουτίνας θα επεκταθούν ώστε να συμπεριλάβουν σωρευτική επανεξέταση και στοχευμένο ερωτηματολόγιο παρακολούθησης για τα περιστατικά γαλακτικής οξέωσης που θα υποβληθούν στις επόμενες ΕΠΠΑ.

### **Γνώμη της CHMP**

Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων που περιέχουν μετφορμίνη παραμένει ευνοϊκή, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη.