

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Competact 15 mg/850 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone come cloridrato e 850 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, oblunghe, rivestite con film, con impresso '15/850' su un lato e '4833M' sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Competact è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente nei pazienti in sovrappeso che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### ***Dosaggio negli adulti:***

La dose usuale di Competact è di 30 mg/die di pioglitazone più 1.700 mg/die di metformina cloridrato (questo dosaggio viene raggiunto con l'assunzione di una compressa di Competact 15 mg/850 mg due volte al giorno).

Deve essere presa in considerazione la titolazione della dose di pioglitazone (aggiunto alla dose ottimale di metformina) prima che il paziente passi al trattamento con Competact.

Qualora sia clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione direttamente il trasferimento dalla monoterapia con metformina al trattamento con Competact.

Assumere Competact con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina.

#### ***Anziani:***

La funzione renale di pazienti anziani che assumono Competact deve essere controllata regolarmente in quanto la metformina è escreta per via renale, ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una ridotta funzione renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### ***Pazienti con insufficienza renale:***

Competact non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### ***Pazienti con insufficienza epatica:***

Competact non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### ***Bambini e adolescenti:***

Non ci sono dati disponibili sull'uso di pioglitazone in pazienti al di sotto dei 18 anni di età e pertanto l'uso di Competact non è raccomandato in questo gruppo di età.

### **4.3 Controindicazioni**

Competact è controindicato in pazienti con:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (classi NYHA da I a IV)
- Patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come insufficienza cardiaca o respiratoria, infarto del miocardio recente, shock
- Insufficienza epatica
- Intossicazione alcolica acuta, alcolismo
- Chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico
- Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).
- Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale come:
  - Disidratazione
  - Infezione grave
  - Shock
  - Somministrazione intravasale di mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4)
- Allattamento

Competact è anche controindicato in combinazione con insulina (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Non esiste esperienza clinica con pioglitazone in combinazione triplice con altri agenti anti-diabetici orali.

#### ***Acidosi lattica:***

L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara, ma grave, che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta anche verificando altri fattori di rischio associati come insufficiente controllo del diabete, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata con ipossia.

#### ***Diagnosi:***

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I rilievi di laboratorio diagnostici sono un diminuito pH ematico, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmoli/l, ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere sospeso ed il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato (vedere paragrafo 4.9).

#### ***Funzione renale:***

Poiché la metformina è escreta dal rene, devono essere verificate con regolarità le concentrazioni della creatinina sierica:

- almeno una volta all'anno in pazienti con normale funzione renale

- almeno da due a quattro volte all'anno in pazienti con livelli di creatinina sierica ai limiti superiori della norma e nei pazienti anziani

Una diminuita funzione renale nei pazienti anziani è frequente e asintomatica. Si deve prestare particolare cautela in situazioni in cui la funzione renale può divenire insufficiente, per esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia diuretica e quando si inizia un trattamento con un FANS.

#### *Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca:*

Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca.

Competact deve essere sospeso se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco. Sono stati riportati durante la commercializzazione casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina. Quindi Competact è controindicato in combinazione con insulina. Sono stati riportati durante la commercializzazione anche casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato somministrato in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. Poiché i FANS e pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante di FANS e Competact può aumentare il rischio di edema.

#### *Monitoraggio della funzionalità epatica:*

Durante l'esperienza post-marketing, raramente è stata riportata disfunzione epatocellulare con pioglitazone (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con Competact siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con Competact in tutti i pazienti. La terapia con Competact non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT > 2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica.

Dopo l'inizio della terapia con Competact, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con Competact, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli ALT rimangono > 3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta. Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con Competact deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, la terapia farmacologica deve essere interrotta.

#### *Aumento di peso:*

Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato aumento di peso, quindi il peso deve essere attentamente monitorato.

#### *Ematologia:*

E' stata osservata una lieve riduzione dell'emoglobina media (riduzione relativa del 4%) e dell'ematocrito (riduzione relativa del 4,1%) durante la terapia con pioglitazone, consistente in emodiluzione. Modifiche simili sono state osservate in pazienti trattati con metformina (riduzione relativa dell'emoglobina 3- 4% e dell'ematocrito 3,6 – 4,1%) in studi comparativi controllati con pioglitazone.

#### *Disturbi visivi:*

Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra

pioglitazone ed edema maculare ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica.

#### *Chirurgia:*

Poiché Competact contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e non deve normalmente essere ripreso prima delle 48 ore successive all'intervento.

#### *Somministrazione di mezzi di contrasto iodati:*

La somministrazione intravasale di mezzi di contrasto iodati in esami radiologici può portare ad insufficienza renale. Pertanto, a causa della presenza del principio attivo metformina, Competact deve essere interrotto prima, o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.5).

#### *Sindrome dell'ovaio policistico:*

Come conseguenza dell'aumentata azione dell'insulina, il trattamento con pioglitazone in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico può causare la ripresa dell'ovulazione. Queste pazienti possono essere a rischio di gravidanza. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza e se una paziente desidera intraprendere una gravidanza o se interviene una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi formali di interazione con Competact. I dati seguenti riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi (pioglitazone e metformina).

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di alcun sottotipo del citocromo P450. Non sono attese interazioni con farmaci metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio antagonisti e inibitori della HMGCoA reduttasi.

La presenza del principio attivo metformina in Competact è causa di aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcol (particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare il consumo di alcol e di prodotti medicinali contenenti alcol.

La somministrazione intravasale di mezzi di contrasto iodati in esami radiologici può portare ad insufficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Il trattamento con metformina deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale.

I farmaci cationici che sono eliminati attraverso la secrezione tubulare renale (ad es. cimetidina) possono dare interazione con la metformina attraverso la competizione su sistemi tubulari renali di trasporto in comune. Uno studio condotto su sette volontari sani ha evidenziato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica alla metformina (AUC) del 50% e la  $C_{max}$  dell'81%. Quindi, si devono prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose all'interno della posologia raccomandata e modifiche del trattamento

diabetico quando vengono co-somministrati farmaci cationici che sono eliminati attraverso la secrezione tubulare renale.

#### Associazioni di farmaci che richiedono precauzioni per l'uso

I glucocorticoidi (somministrati per via sistemica che per vie locali), i beta-2-agonisti, e i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il controllo della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere aggiustato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

Gli ACE-inibitori possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere aggiustato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Per Competact non sono disponibili dati preclinici o clinici relativi all'esposizione al farmaco durante la gravidanza o l'allattamento.

##### *Rischio correlato a pioglitazone:*

Non ci sono dati adeguati sull'uomo provenienti dall'uso di pioglitazone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti teratogeni, ma hanno mostrato fetotossicità correlata all'azione farmacologica (vedere paragrafo 5.3).

##### *Rischio correlato a metformina:*

Gli studi condotti sugli animali non hanno rivelato effetti teratogeni. Piccoli studi clinici non hanno rivelato che la metformina possa causare malformazioni.

Comunque, Competact non deve essere usato in gravidanza o in donne in età fertile che non facciano uso di misure contraccettive. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza oppure se la gravidanza si verifica, il trattamento con Competact deve essere interrotto.

Sia pioglitazone che metformina sono stati ritrovati nel latte di ratti in allattamento. Non è noto se l'allattamento al seno possa esporre il neonato al prodotto medicinale. Quindi, Competact non deve essere somministrato in donne in allattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Non sono stati condotti studi clinici a scopo terapeutico con Competact compresse tuttavia è stata dimostrata la bioequivalenza di Competact con la somministrazione concomitante di pioglitazone e metformina (vedere paragrafo 5.2).

Le reazioni avverse riportate in misura maggiore (>0,5%) rispetto al placebo e in più di un caso isolato in pazienti che ricevevano pioglitazone in combinazione con metformina in studi in doppio-cieco sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), comprese segnalazioni isolate, non noto (la frequenza non può essere definita dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

## **PIOGLITAZIONE IN COMBINAZIONE CON METFORMINA**

### *Disturbi del sistema ematico e linfatico*

Comune: anemia

### *Disturbi dell'occhio*

Comune: disturbi visivi

### *Disturbi gastrointestinali*

Non comune: flatulenza

### *Accertamenti*

Comune: aumento di peso

### *Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune: artralgia

### *Disturbi del sistema nervoso*

Comune: cefalea

### *Disturbi renali e del sistema urinario*

Comune: ematuria

### *Disturbi del sistema riproduttivo e del seno*

Comune: disfunzione erettile

In studi clinici controllati con farmaco attivo è stato riportato edema nel 6,3% dei pazienti trattati con metformina e pioglitazone, laddove l'aggiunta di sulfonilurea al trattamento con metformina ha determinato edema nel 2,2% dei pazienti. L'entità di edema è stata generalmente da lieve a moderata e di solito non ha richiesto l'interruzione del trattamento.

In studi controllati con farmaco attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. In studi di combinazione, il trattamento con pioglitazone aggiunto a metformina per un anno ha determinato un aumento medio di peso di 1,5 kg.

Disturbi visivi sono stati riportati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche del glucosio ematico dovute ad un'alterazione temporanea nella turgidità e nell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri agenti ipoglicemizzanti.

Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-marketing si sono manifestati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari siano stati riportati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita.

In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportata con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea. Raramente è stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone.

#### Informazioni aggiuntive circa i singoli principi attivi contenuti nella combinazione fissa

##### *Pioglitazone*

In studi clinici con pioglitazone in doppio cieco controllati verso placebo si sono manifestate frequenti infezioni del tratto respiratorio superiore ed ipoestesia; sinusite ed insonnia si sono manifestate non frequentemente.

#### DATI POST-MARKETING

Disturbi visivi:

Edema maculare: non noto

##### *Metformina*

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione:*

Molto rara: diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine della metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia se un paziente presenta anemia megaloplastica.

Molto rara: acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

##### *Disturbi del sistema nervoso:*

Comune: disturbi del gusto

##### *Disturbi gastrointestinali:*

Molto comuni: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

##### *Disturbi epatobiliari:*

Casi isolati: anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite che si risolvono con l'interruzione del trattamento con metformina.

##### *Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo:*

Molto rari: reazioni della pelle quali eritema, prurito, orticaria.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio con Competact.

Alcuni pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo.

Un ingente sovradosaggio di metformina (o rischi coesistenti di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale.

Il metodo più efficace di rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali; codice ATC: Non ancora assegnato

Competact è una combinazione di due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare finalizzata a migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: pioglitazone, un componente della classe dei tiazolidinedioni e metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi. I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulino-resistenza e le biguanidi agiscono principalmente riducendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato.

#### *Pioglitazone*

Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nel nucleo (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscolo scheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza.

Viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone *vs* gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come  $HbA_{1c} \geq 8,0\%$  dopo i primi sei mesi di terapia). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tempo al fallimento del trattamento inferiore nei pazienti trattati con gliclazide, rispetto a quelli trattati con pioglitazone. A due anni, il controllo glicemico (definito come  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) si è mantenuto nel 69% dei pazienti trattati con pioglitazone, in confronto al 50% dei pazienti trattati con gliclazide. In uno studio a due anni di terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunto a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media rispetto al basale  $HbA_{1c}$  è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell' $HbA_{1c}$  durante il secondo anno è stata inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide.

L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensibilità all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto.

In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale.

L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg *vs* placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane, in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, senza aumenti statisticamente significativi dei livelli di colesterolo LDL.

In studi clinici della durata di due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia post-prandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide.

### *Metformina*

La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce sia la glicemia a digiuno che post-prandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non induce ipoglicemia.

La metformina può agire mediante tre meccanismi:

- riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi
- nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio
- ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno-sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4).

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati dei pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha dimostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) rispetto al gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente)  $p=0,0023$ , e rispetto alla combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente)  $p=0,0034$
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente  $p=0,017$
- una riduzione significativa del rischio assoluto per mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente ( $p=0,011$ ) e rispetto alla combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente ( $p=0,021$ )
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente ( $p=0,01$ ).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Competact

Studi di bioequivalenza su volontari sani hanno dimostrato che Competact è bioequivalente alla somministrazione estemporanea di pioglitazone e metformina.

Il cibo non ha avuto effetti sull'AUC e la  $C_{max}$  di pioglitazone quando Competact è stato somministrato a volontari sani. Comunque, nel caso di metformina, a stomaco pieno, la AUC e la  $C_{max}$  medie sono state più basse (13% e 28% rispettivamente). Il  $T_{max}$  è stato ritardato dal cibo approssimativamente di 1,9 ore per pioglitazone e 0,8 ore per metformina.

I dati seguenti riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Competact.

### Pioglitazone

#### *Assorbimento:*

Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone immodificato generalmente si ottengono a 2 ore dalla somministrazione. Aumenti proporzionali della concentrazione plasmatica sono stati osservati per dosi da 2 a 60 mg. Lo steady-state si raggiunge dopo 4-7 giorni di somministrazione. Dosaggi ripetuti non si traducono in accumulo del farmaco o di metaboliti. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta è superiore all'80%.

#### *Distribuzione:*

Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 0,25 l/kg.

Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99%).

#### *Metabolismo:*

Pioglitazone viene ampiamente metabolizzato dal fegato mediante idrossilazione dei gruppi metilenici alifatici. Questo avviene soprattutto mediante il citocromo P450 3A4 e 2C9 sebbene molteplici altre isoforme siano coinvolte in minor grado. Tre dei sei metaboliti identificati sono attivi (M-II, M-III e M-IV). Quando sono presi in considerazione l'attività, le concentrazioni e il legame alle proteine, pioglitazone ed il metabolita M-III contribuiscono ugualmente all'efficacia. Su questa base il contributo di M-IV all'efficacia è approssimativamente tre volte quello di pioglitazone, mentre è minima l'efficacia relativa di M-II.

Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone inibisca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è nessuna induzione dei principali isoenzimi inducibili del P450 nell'uomo, 1A, 2C8/9 e 3A4.

Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. Quindi non ci si deve aspettare che induttori o inibitori degli isoenzimi del P450 alterino pioglitazone o i metaboliti attivi in modo significativo.

#### *Eliminazione:*

Dopo la somministrazione orale di pioglitazone radiomarcato nell'uomo, la quota principale di sostanza marcata è stata recuperata nelle feci (55%) e una minore quantità nelle urine (45%). Negli animali, solamente una piccola quantità di pioglitazone immodificato può essere rilevata nelle urine o nelle feci. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5-6 ore per pioglitazone immodificato, e di 16-23 ore per i suoi metaboliti attivi totali.

#### *Anziani:*

La farmacocinetica allo steady-state è simile in pazienti con età uguale o superiore a 65 anni ed in soggetti giovani.

#### *Pazienti con insufficienza renale:*

Nei pazienti con insufficienza renale, le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per

quanto riguarda il farmaco originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta imm modificata.

#### *Pazienti con insufficienza epatica:*

La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta imm modificata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato.

#### Metformina

##### *Assorbimento:*

Dopo assunzione di una dose orale di metformina, il  $T_{max}$  viene raggiunto in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg è circa del 50-60% nei soggetti sani. Dopo assunzione di una dose orale, la frazione non assorbita ritrovata nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento della metformina sia non lineare. Alle dosi e secondo la posologia normali di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello steady state sono raggiunte entro 24 – 48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina ( $C_{max}$ ) non hanno superato 4 µg/ml, anche alle dosi massime.

Il cibo diminuisce il grado di assorbimento di metformina e lo ritarda leggermente. A seguito della somministrazione della dose di 850 mg, si sono osservati una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica al picco, una diminuzione del 25% dell'AUC ed un aumento di 35 min del tempo al picco della concentrazione plasmatica. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

##### *Distribuzione:*

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e si manifesta approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il  $V_d$  medio è risultato variabile tra 63-276 litri.

##### *Metabolismo:*

La metformina è escreta imm modificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

##### *Eliminazione:*

La clearance renale di metformina è > 400 ml/min, il che indica che metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. Dopo somministrazione di una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è approssimativamente di 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati eseguiti studi sugli animali con i principi attivi combinati presenti in Competact. I dati di seguito riportati sono i risultati degli studi effettuati con pioglitazone o metformina separatamente.

### Pioglitazone:

In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera consistente dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito ed infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni plasmatiche  $\leq 4$  volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale.

Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta. Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati fino a 12 mesi.

In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore nel colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta.

### Metformina:

I dati preclinici su metformina non rivelano particolare rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina  
Povidone (K30)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### *Film di rivestimento:*

Ipromellosa  
Macrogol 8000  
Talco  
Titanio diossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 e 180 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.  
Arundel Great Court  
2, Arundel Street  
London WC2R 3DA  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE  
RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

**A. TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Takeda Italia Farmaceutici S.p.A  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
Italy

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Ireland

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

*Sistema di farmacovigilanza*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza sia in essere e in funzione prima che il prodotto venga posto sul mercato e finchè il prodotto è commercializzato.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****ASTUCCIO DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Competact 15 mg/850 mg compresse rivestite con film

pioglitazone  
metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone (come cloridrato) e 850 mg di metformina cloridrato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse  
28 compresse  
30 compresse  
50 compresse  
56 compresse  
60 compresse  
90 compresse  
98 compresse  
180 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Data di scadenza: {mese/anno}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.  
Arundel Great Court  
2, Arundel Street  
London WC2R 3DA  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/0/00/000/001 14 compresse  
EU/0/00/000/002 28 compresse  
EU/0/00/000/003 30 compresse  
EU/0/00/000/004 50 compresse  
EU/0/00/000/005 56 compresse  
EU/0/00/000/006 60 compresse  
EU/0/00/000/007 90 compresse  
EU/0/00/000/008 98 compresse  
EU/0/00/000/009 180 compresse

**13. NUMERO DI LOTTO**

Numero di lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Competact 15 mg/850 mg compresse

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Competact 15 mg/850 mg compresse

pioglitazone  
metformina cloridrato

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Takeda (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

Data di scadenza: {mese/anno}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Numero di lotto: {numero}

**5. ALTRO (ABBREVIAZIONI PER I GIORNI DELLA SETTIMANA)**

LUN 1	LUN 2
MAR 1	MAR 2
MER 1	MER 2
GIO 1	GIO 2
VEN 1	VEN 2
SAB 1	SAB 2
DOM 1	DOM 2

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**COMPETACT 15 mg/850 mg compresse rivestite con film**

**Pioglitazone/Metformina cloridrato**

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Competact e a che cosa serve
2. Prima di prendere Competact
3. Come prendere Competact
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Competact
6. Altre informazioni

**Competact**

**1. CHE COS'E' COMPETACT E A CHE COSA SERVE**

Competact è un medicinale anti-diabetico usato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (non-insulino dipendente). Questo tipo di diabete insorge di solito negli adulti.

Competact aiuta a controllare il livello di zucchero nel suo sangue quando lei è affetto da diabete di tipo 2 permettendo al suo organismo di fare un uso migliore dell'insulina prodotta.

**2. PRIMA DI PRENDERE COMPETACT**

**Non prenda Competact:**

- Se è allergico (ipersensibile) a pioglitazone, metformina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Competact.
- Se soffre di insufficienza cardiaca.
- Se ha avuto recentemente un attacco di cuore o ha gravi problemi circolatori incluso shock, o difficoltà di respirazione.
- Se soffre di disturbi al fegato.
- Se beve alcolici in quantità eccessiva (sia che lo faccia quotidianamente oppure solo occasionalmente).
- Se soffre di chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete con rapida perdita di peso, nausea o vomito).
- Se ha problemi renali.
- Se ha un'infezione grave o è disidratato.
- Se deve sottoporsi ad un esame radiologico con un mezzo di contrasto iniettabile. Dovrà smettere di assumere Competact al momento di eseguire l'esame e per alcuni giorni dopo averlo eseguito.
- Se sta allattando al seno.
- Se sta assumendo anche insulina

**Faccia attenzione con Competact soprattutto:**

Prima di iniziare a prendere questo medicinale, informi il medico:

- Se presenta uno dei seguenti sintomi: sensazione di freddo e di malessere, nausea o vomito intensi, dolore addominale, inspiegabile perdita di peso, respirazione affannosa. Molto raramente i pazienti che assumono metformina hanno manifestato una condizione chiamata acidosi lattica (eccesso di acido

lattico nel sangue), particolarmente quelli con funzione renale insufficiente. Se riscontra alcuni di questi sintomi interrompa l'assunzione di Competact e consulti un medico immediatamente.

- Se ha un particolare tipo di malattia oculare diabetica, chiamata edema maculare (gonfiore della parte posteriore dell'occhio).
- Se sta pianificando una gravidanza.
- Se sta per subire una operazione in anestesia generale, poiché può aver bisogno di interrompere l'assunzione di Competact per un paio di giorni prima e dopo l'intervento.
- Se ha una sindrome dell'ovaio policistico. Ci può essere un' aumentata possibilità di gravidanza a causa dell'azione del medicinale.
- Se ha meno di 18 anni perché l'uso in tali pazienti non è raccomandato.
- Se già assume altre compresse per trattare il diabete.

#### **Assunzione di Competact con altri medicinali:**

Informi il medico se già sta prendendo cimetidina, glucocorticoidi, beta-2-agonisti, diuretici o ACE-inibitori. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Assunzione di Competact con cibi e bevande:**

Si raccomanda di assumere le compresse durante o dopo i pasti per ridurre la possibilità di disturbi di stomaco.

#### **Gravidanza e allattamento:**

Dica al medico se è incinta, se pensa di poterlo essere o se sta pianificando una gravidanza. Il medico le consiglierà di interrompere il trattamento con questo medicinale. Non deve usare Competact se sta allattando o se sta pianificando di allattare il suo bambino.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:**

Questo medicinale non interferisce sulla sua capacità di guidare o utilizzare macchinari.

### **3. COME PRENDERE COMPETACT**

Prenda sempre Competact seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista. La dose abituale è una compressa da assumere due volte al giorno. Se necessario, il medico potrà dirle di prendere una dose diversa.

Deve assumere le compresse durante o subito dopo i pasti, per ridurre la possibilità di disturbi di stomaco.

Il medico le chiederà di effettuare esami del sangue periodicamente durante il trattamento con Competact. Questo è per controllare il normale funzionamento del suo fegato. Almeno una volta l'anno (più spesso se è anziano o ha problemi renali) il medico controllerà che i suoi reni funzionino regolarmente.

Se sta seguendo una dieta per diabetici, deve continuarla mentre sta prendendo Competact.

Il suo peso deve essere controllato ad intervalli regolari; se il suo peso aumenta, informi il medico.

#### **Se prende più compresse di Competact di quanto deve:**

Se prende accidentalmente troppe compresse, o se un'altra persona o un bambino prende le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

#### **Se dimentica di prendere Competact:**

Cerchi di prendere Competact tutti i giorni come prescritto. Tuttavia, se si dimentica di prendere una dose, continui normalmente con la dose successiva. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

**Se interrompe il trattamento con Competact:**

Non smetta di prendere Competact senza prima averne parlato con il suo medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Competact si rivolga al medico o al farmacista.

**4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Competact può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni pazienti hanno riscontrato i seguenti effetti indesiderati mentre assumevano pioglitazone e/o metformina (i due principi attivi di Competact):

tra 1 paziente su 10 ed 1 su 100 si sono manifestati

- gonfiore localizzato (edema)
- aumento di peso
- cefalea
- infezione respiratoria
- visione anormale
- dolore alle articolazioni
- impotenza
- sangue nelle urine
- anemia

tra 1 paziente su 100 ed 1 su 1.000 si sono manifestati

- sinusite
- gas intestinali (flatulenza)
- insonnia

tra 1 paziente su 1.000 e 1 su 10.000 si sono manifestati

- ridotta funzionalità del fegato

Meno di 1 su 10.000 pazienti che hanno assunto metformina hanno manifestato una condizione chiamata acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue), particolarmente quelli con funzione renale insufficiente. I sintomi includono: sensazione di freddo e di malessere, nausea o vomito intensi, dolore addominale, inspiegabile perdita di peso, respirazione affannosa. Se riscontra alcuni di questi sintomi interrompa l'assunzione di Competact e consulti il medico immediatamente. E' stata riportata visione offuscata dovuta al rigonfiamento (o a presenza di liquido) della parte posteriore dell'occhio. Informi il medico immediatamente se nota la comparsa di questi sintomi per la prima volta o se essi peggiorano.

**5. COME CONSERVARE COMPETACT**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Competact dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio di cartone e sul blister.

Questo medicinale non richiede condizioni speciali per la conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. ALTRE INFORMAZIONI**

**Cosa contiene Competact**

I principi attivi sono pioglitazone (come cloridrato) 15 mg e metformina 850 mg.

Gli altri ingredienti sono: cellulosa microcristallina, povidone (K30), croscarmellosa sodica, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 8000, talco e titanio diossido.

**Descrizione dell'aspetto di Competact compresse e contenuto della confezione**

Le compresse di Competact sono di colore da bianco a biancastro, oblunghe, rivestite con film, con impresso '15/850' su un lato e "4833M" sull'altro. Le compresse sono fornite in blister da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 o 180 compresse.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore(i)**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., Arundel Great Court, 2, Arundel Street, London WC2R 3DA, Regno Unito.

Produttore: Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlanda.  
Takeda Italia Farmaceutici SpA, Via Crosa 86, I-28065 Cerano (NO), Italia

Per ulteriori informazioni su questo prodotto medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tél/Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Česká republika**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Danmark**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tlf: + 44 (0)20 7484 9000

**Deutschland**

Takeda Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 241 941-0

**Eesti**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Ελλάδα**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Τηλ: +44 (0)20 7759 5000

**España**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**France**

Laboratoires Takeda  
Tél: +33 (0)1 46 25 16 16

**Ireland**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Ísland**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Italia**

Takeda Italia Farmaceutici SpA  
Tel: + 39 06 5026 01

**Κύπρος**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Τηλ: +44 (0)20 7759 5000

**Latvija**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tél/Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Magyarország**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel.: +44 (0)20 7759 5000

**Malta**

Takeda Italia Farmaceutici SpA  
Tel: + 39 06 5026 01

**Nederland**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Norge**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tlf: +44 (0)20 7759 5000

**Österreich**

Takeda Pharma Ges m.b.H.  
Tel: + 43 (1) 524 40 64

**Polska**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel.: +44 (0)20 7759 5000

**Portugal**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Slovenija**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Slovenská republika**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Suomi/Finland**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Puh/Tel: +44 (0)20 7759 5000

**Sverige**

Takeda Global R & D Centre (Europe)  
Tel: +44 (0)20 7759 5000

**United Kingdom**

Takeda UK Ltd  
Tel: + 44 (0)1628 537 9000

**Lietuva**

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel. +44 (0)20 7759 5000

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {data}**