

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Los comprimidos son de color blanco a blanquecino, rectangulares, recubiertos con película y llevan grabado '15/850' en una cara y '4833M' en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Competact está indicado como tratamiento de segunda elección de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2, especialmente pacientes con sobrepeso, que no alcanzan el control glucémico suficiente con la dosis máxima tolerada de metformina oral en monoterapia.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA_{1c}). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (≥ 18 años de edad) con función renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)

La posología recomendada de Competact es de 30 mg/día de pioglitazona más 1.700 mg/día de hidrocloreuro de metformina (esta dosis se alcanza con un comprimido de Competact 15 mg/850 mg, dos veces al día).

Debe considerarse un ajuste de la dosis con pioglitazona (añadida a la dosis óptima de metformina) antes de que el paciente cambie el tratamiento a Competact.

Cuando se considere adecuado, desde el punto de vista clínico puede cambiarse directamente de la monoterapia con metformina a Competact.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Debido a que metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen tendencia a una disminución de la función renal, se debe monitorizar periódicamente la función renal de los pacientes de edad avanzada en tratamiento con Competact (ver secciones 4.3 y 4.4).

Particularmente cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina, los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente (ver sección 4.4. Retención hídrica e insuficiencia cardiaca).

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con Competact en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de [nombre del producto], se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

TFG ml/min	Metformina	Pioglitazona
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No es necesario un ajuste de la dosis. La dosis diaria máxima es de 45 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	
< 30	Metformina está contraindicada.	

Insuficiencia hepática

Competact no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Competact en niños y adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Se deben tragar los comprimidos con un vaso de agua. La toma de Competact con alimentos o inmediatamente después de su ingesta puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados con metformina.

4.3 Contraindicaciones

Competact está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia cardiaca o historial de insuficiencia cardiaca (estadios I a IV de la NYHA)
- Cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga
- Hematuria macroscópica no filiada
- Enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia respiratoria o cardíaca, infarto de miocardio reciente, shock
- Insuficiencia hepática

- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como:
 - Deshidratación
 - Infección grave
 - Shock
- Administración intravascular de agentes yodados de contraste (ver sección 4.4)
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se dispone de experiencia clínica con pioglitazona en combinación triple con otros antidiabéticos orales.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la Competact se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Competact y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección 4.3.

La insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Deben tomarse precauciones especiales en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al comenzar un tratamiento con diuréticos, con antihipertensivos y cuando se comienza un tratamiento con AINEs.

Retención hídrica e insuficiencia cardiaca

La pioglitazona puede producir retención hídrica; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardiaca. Cuando se trate a pacientes con al menos un factor de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (p. ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o

pacientes de edad avanzada), los médicos deberán comenzar con la dosis más baja disponible e incrementar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca. Durante la fase de comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca. Como ambas, insulina y pioglitazona, se asocian a retención hídrica, la administración concomitante de insulina y Competact puede aumentar el riesgo de edema. Después de la comercialización también se notificaron casos de edema periférico e insuficiencia cardíaca en pacientes con uso concomitante de pioglitazona y medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2. Se debe interrumpir el tratamiento con Competact si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

Se ha realizado un ensayo con pioglitazona en el que se valoraron variables cardiovasculares en pacientes menores de 75 años con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa. Se añadió pioglitazona o placebo a los tratamientos antidiabético y cardiovascular previos durante un tiempo de hasta 3,5 años. Este ensayo mostró un aumento en los casos de insuficiencia cardíaca aunque sin resultar en un aumento de la mortalidad.

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución cuando se utiliza en combinación con insulina en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca grave.

Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardíaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

Cáncer de vejiga

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0,15%) que en los grupos control (7 casos en 10.212 pacientes, 0,07%) cociente de riesgo-HR=2,64(95% IC 1,11-6,31, p=0,029). Tras excluir a los pacientes en los que la exposición al medicamento en estudio era inferior a un año en el momento del diagnóstico de cáncer de vejiga, hubo 7 casos (0,06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0,02%) en los grupos control. Los estudios epidemiológicos también han sugerido un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, aunque no todos los estudios identificaron un aumento del riesgo estadísticamente significativo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

Monitorización de la función hepática

En raras ocasiones, en la fase de comercialización de pioglitazona, se han notificado casos de elevación de las enzimas hepáticas y disfunción hepatocelular (ver sección 4.8). Aunque se han notificado casos muy raros con desenlaces fatales, no se ha establecido una relación causal. Por esta razón, se recomienda monitorizar periódicamente las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con Competact. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con Competact, se deben controlar los niveles de las enzimas hepáticas. No se debe empezar el tratamiento con Competact en pacientes que presenten elevación de las enzimas hepáticas (ALT > 2,5 veces por encima del límite superior del intervalo normal) o que presenten cualquier otra evidencia de enfermedad hepática.

Una vez iniciado el tratamiento con Competact, se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas periódicamente de acuerdo con el criterio clínico. Si, durante el tratamiento con Competact, los niveles de ALT aumentan a tres veces el límite superior del intervalo normal, se debe volver a determinar los niveles de enzimas hepáticas tan pronto como sea posible. Se debe interrumpir el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior del intervalo normal. Se deben determinar los niveles de enzimas hepáticas cuando el paciente presente síntomas que sugieran insuficiencia hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, y/u orina oscura. Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con Competact. Se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento cuando se observe ictericia.

Aumento de peso

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona se ha observado aumento de peso relacionado con la dosis, que podría ser debido a la acumulación de grasa y en algunos casos estar asociado a retención hídrica. En algunos casos el aumento de peso podría ser un síntoma de insuficiencia cardíaca por lo tanto, se debe monitorizar cuidadosamente el peso.

Hematología

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media (4 % de reducción relativa) y del hematocrito (4,1 % de reducción relativa) durante el tratamiento con pioglitazona, consistente con hemodilución. Se observaron cambios similares (con reducciones relativas del 3 – 4 % de hemoglobina y del 3,6 – 4,1 % de hematocrito) en pacientes tratados con metformina en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

Hipoglucemia

Los pacientes que reciben pioglitazona en tratamiento oral combinado (dual) con una sulfonilurea, podrían presentar un mayor riesgo dosis-dependiente de hipoglucemia, y podría ser necesaria una reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Trastornos oculares

Durante la fase de comercialización de las tiazolidinadionas, incluida la pioglitazona, se han notificado nuevos casos o empeoramiento de edema macular diabético con reducción de la agudeza visual. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe una asociación directa entre la pioglitazona y el edema macular, pero el prescriptor debe estar alerta ante la posibilidad de aparición de edema macular si los pacientes comunican alteraciones en la agudeza visual; debe considerarse si procede la derivación a un oftalmólogo.

Cirugía

Puesto que Competact contiene hidrocloreto de metformina, se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable..

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de Competact y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5.

Síndrome de ovario poliquístico

Como consecuencia de la potenciación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas y deben ser advertidas de ello. Si una paciente quisiera quedarse embarazada, o si durante el tratamiento se produce un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.6).

Otros

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres en un análisis agrupado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, controlados, doble ciego (ver sección 4.8).

La incidencia calculada de fractura fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con pioglitazona y de 1,1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador. El incremento del riesgo de fracturas observado en mujeres tratadas con pioglitazona, a partir de estos datos, por lo tanto es de 0,8 fracturas por cada 100 pacientes-año de uso.

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido un aumento similar del riesgo de fractura tanto en hombres como en mujeres (ver sección 4.8).

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en los pacientes tratados con pioglitazona.

Pioglitazona debe utilizarse con precaución durante la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 2C8 (por ejemplo gemfibrozilo), o inductores (por ejemplo rifampicina). Debe monitorizarse rigurosamente la glucemia. Se debe considerar el ajuste de la dosis de pioglitazona dentro de la posología recomendada o cambios en el tratamiento de la diabetes (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción específicamente con Competact. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales (pioglitazona y metformina).

Metformina

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de Competact se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con Competact, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Los medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (por ej.: cimetidina) pueden interactuar con la metformina al competir con ésta por los mismos sistemas de transporte tubular renal.

Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales demostró que la cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, aumentó la exposición sistémica a metformina (AUC) en un 50 % y el valor de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en un 81 %. Por lo tanto, cuando se coadministran medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben considerarse una estrecha vigilancia del control de la glucemia, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Pioglitazona

La coadministración de pioglitazona y gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) produjo un incremento de tres veces el área bajo la curva (AUC) de pioglitazona. Debido a que existe la posibilidad de un incremento dosis-dependiente de las reacciones adversas, puede ser necesaria una reducción de la dosis de pioglitazona cuando se coadministre con gemfibrozilo. Se debe considerar la monitorización rigurosa de la glucemia (ver sección 4.4). Se ha notificado que la coadministración de pioglitazona y rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) produjo una reducción del 54 % del AUC de pioglitazona. Puede ser necesario un aumento de la dosis de pioglitazona cuando se coadministre con rifampicina. Se debe considerar la monitorización rigurosa de la glucemia (ver sección 4.4).

Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y tópica), los agonistas β - 2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y hasta su interrupción.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante el tratamiento con el otro fármaco y cuando éste se interrumpa.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón ni metformina. Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450, 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ninguno de las isoformas del citocromo P450. No cabe esperar que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estas enzimas p. ej. anticonceptivos orales, ciclosporinas, bloqueantes de los canales de calcio ni de los inhibidores de la HMGCoA reductasa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos no clínicos y clínicos acerca de la exposición a Competact durante el embarazo o la lactancia.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Competact no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no estén usando medidas anticonceptivas. Si una paciente desea quedarse embarazada, debe interrumpirse el tratamiento con Competact.

Embarazo

Riesgo relacionado con la pioglitazona

No existen datos suficientes en humanos sobre la utilización de pioglitazona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos, pero han demostrado que se producía fetotoxicidad relacionada con la acción farmacológica (ver sección 5.3).

Riesgo relacionado con la metformina

Los estudios en animales no han revelado efectos teratogénicos. Los ensayos clínicos con un número limitado de pacientes no han revelado que la metformina produzca malformaciones.

Competact no debe utilizarse durante el embarazo. Si se confirma el embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con Competact.

Lactancia

Se ha demostrado la excreción tanto de pioglitazona como de metformina en la leche de ratas durante el periodo de lactancia. No se sabe con certeza si la lactancia puede resultar en exposición del niño al medicamento. Por tanto, no se debe utilizar Competact en mujeres durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

En estudios de fertilidad en animales con pioglitazona no se observaron efectos sobre la copulación, la fecundación o el índice de fertilidad.

La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada cuando se administró metformina a dosis tan altas como 600 mg/kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos, basándose en comparaciones del área de superficie corporal.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Competact sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo los pacientes que experimenten alteraciones visuales deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado ensayos clínicos con Competact comprimidos y con la coadministración de pioglitazona y metformina (ver sección 5.1). Al comienzo del tratamiento pueden producirse dolor abdominal, diarrea, pérdida de apetito, náuseas y vómitos; estas reacciones son muy frecuentes pero habitualmente desaparecen espontáneamente en la mayor parte de los casos. La acidosis láctica es una reacción grave que puede producirse en casos muy raros (<1/10.000) (ver sección 4.4.) y otras reacciones como las fracturas óseas, el aumento de peso y el edema pueden aparecer frecuentemente ($\geq 1/100$ a <1/10) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos doble ciego y en la experiencia post-comercialización según los términos establecidos por MedRA de acuerdo al Sistema de Clasificación de Órganos y por su frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen de acuerdo con los siguientes intervalos: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100); raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia y después por orden decreciente de gravedad dentro de cada sistema de clasificación de órganos.

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Competact
Infecciones e infestaciones			
infecciones del tracto respiratorio superior	frecuente		frecuente
sinusitis	poco frecuente		poco frecuente

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Competact
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
cáncer de vejiga	poco frecuente		poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
anemia			frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
hipersensibilidad y reacciones alérgicas ¹	frecuencia no conocida		frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
reducción de la absorción de vitamina B12 ²		muy rara	muy rara
acidosis láctica		muy rara	muy rara
Trastornos del sistema nervioso			
hipoestesia	frecuente		frecuente
insomnio	poco frecuente		poco frecuente
cefalea			frecuente
alteración del gusto		frecuente	frecuente
Trastornos oculares			
alteraciones de la visión ³	frecuente		frecuente
edema macular	frecuencia no conocida		frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales⁴			
dolor abdominal		muy frecuente	muy frecuente
diarrea		muy frecuente	muy frecuente
flatulencia			poco frecuente
pérdida de apetito		muy frecuente	muy frecuente
nauseas		muy frecuente	muy frecuente
vómitos		muy frecuente	muy frecuente
Trastornos hepatobiliares			
hepatitis ⁵		frecuencia no conocida	frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
eritema		muy rara	muy rara
prurito		muy rara	muy rara
urticaria		muy rara	muy rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
fracturas óseas ⁶	frecuente		frecuente
artralgia			frecuente
Trastornos renales y urinarios			
hematuria			frecuente
Trastornos del aparato reproductor y			

Reacción adversa	Frecuencia de reacciones adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Competact
de la mama			
disfunción eréctil			frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
edema ⁷			frecuente
Exploraciones complementarias			
aumento de peso ⁸	frecuente		frecuente
aumento de la alanin aminotransferasa ⁹	frecuencia no conocida		frecuencia no conocida
alteración de las pruebas de la función hepática ⁵		frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

¹En informes postcomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con pioglitazona. Estas reacciones incluían anafilaxia, angioedema y urticaria.

²El tratamiento de larga duración con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B₁₂ con reducción de los niveles séricos. Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

³Se han notificado trastornos de la visión principalmente al comienzo del tratamiento, que se asocian a cambios en la glucosa sanguínea que causan una alteración transitoria en la turgencia y el índice refractivo de las lentes.

⁴Los trastornos gastrointestinales ocurren más frecuentemente durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

⁵Notificaciones aisladas: anomalías en las pruebas de la función hepática o hepatitis que remiten al interrumpir la administración de metformina.

⁶Se realizó un análisis agrupado de reacciones adversas de fracturas óseas procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con comparador, con más de 8.100 pacientes en los grupos de tratamiento con pioglitazona y 7400 en los grupos tratados con el comparador, con una duración del tratamiento de hasta 3,5 años. Se observó una mayor tasa de fracturas en las mujeres que recibieron pioglitazona (2,6 %) respecto al comparador (1,7 %). No se observó un aumento de la tasa de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,3 %) frente al comparador (1,5 %). En el estudio PROactive, con una duración de 3,5 años, 44/870 (5,1 %; 1,0 fracturas por 100 pacientes/año) de las pacientes tratadas con pioglitazona presentaron fracturas frente a 23/905 (2,5 %; 0,5 fracturas por 100 pacientes/año) de las pacientes tratadas con el comparador. El aumento de riesgo observado en mujeres que tomaban pioglitazona en este ensayo es, por consiguiente, de 0,5 fracturas por 100 pacientes/año de uso. No se observó un aumento del porcentaje de fracturas en los hombres tratados con pioglitazona (1,7 %) en relación con el comparador (2,1 %). Después de la comercialización se han notificado fracturas óseas tanto en mujeres como en hombres (ver sección 4.4).

⁷En ensayos controlados con un comparador activo se notificó edema en el 6,3 % de los pacientes tratados con metformina y pioglitazona, mientras que la adición de una sulfonilurea al tratamiento con metformina dio lugar a edema en el 2,2 % de los pacientes. Los casos de edema notificados fueron generalmente de leves a moderados y normalmente no requirieron la interrupción del tratamiento.

⁸En ensayos controlados con comparador activo, el incremento medio de peso con pioglitazona administrada en monoterapia fue de 2 – 3 kg durante un periodo superior a un año. En ensayos con la terapia combinada, la adición de pioglitazona a metformina dio lugar a un incremento medio de peso de 1,5 kg durante un periodo superior a un año.

⁹En ensayos clínicos con pioglitazona, la incidencia de elevaciones de ALT tres veces por encima del límite superior del intervalo normal, fue igual a placebo pero inferior a lo observado en los grupos que tienen como comparador metformina o sulfonilurea. Los niveles medios de enzimas hepáticas disminuyeron con el tratamiento con pioglitazona.

En ensayos clínicos controlados, la incidencia de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con pioglitazona fue la misma que con los grupos que recibieron placebo, metformina y sulfonilurea, pero aumentó cuando se utilizó en combinación con insulina. En un ensayo con pacientes con enfermedad macrovascular importante previa, en el que se valoraron variables cardiovasculares, la incidencia de insuficiencia cardíaca grave fue un 1,6 % mayor con pioglitazona que con placebo, cuando se añadió a un tratamiento que incluía insulina. Sin embargo, esto no se tradujo en un aumento de la mortalidad en este estudio. En este estudio, los pacientes que recibieron pioglitazona e insulina, se observó un mayor porcentaje con insuficiencia cardíaca, en pacientes de edad ≥ 65 años en comparación con aquellos menores de 65 años (9,7% frente a 4,0%). En los pacientes con insulina sin pioglitazona, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue del 8,2% en los ≥ 65 años en comparación con el 4,0% en pacientes menores de 65 años. Se ha notificado la aparición de insuficiencia cardíaca tras la comercialización de pioglitazona y se han notificado con más frecuencia cuando se utilizaba pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En estudios clínicos, algunos pacientes han tomado dosis superiores a la máxima dosis recomendada de 45 mg de pioglitazona al día. La dosis máxima notificada es de 120 mg/día, durante cuatro días y, a continuación, 180 mg/día durante siete días, pero no se asoció con ningún síntoma.

Una sobredosis masiva de metformina (o si existe riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, que es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos, combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales, Código ATC: A10BD05.

Competact combina dos principios activos antihiper glucemiantes con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: pioglitazona, perteneciente a la clase de las tiazolidinadionas y el hidrocloreuro de metformina, perteneciente a la clase de las biguanidas. Las tiazolidinadionas actúan principalmente reduciendo la resistencia a la insulina y las biguanidas actúan disminuyendo la producción de glucosa hepática endógena.

Combinación de pioglitazona y metformina

El tratamiento con comprimidos que contenían una combinación a dosis fija de pioglitazona 15 mg/metformina 850 mg BID (N=201), pioglitazona 15 mg BID (N=189), y metformina 850 mg BID (N=210) fue evaluado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un valor inicial medio de HbA_{1c} de 9,5 % en un estudio a doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos. Se suspendieron los

medicamentos antidiabéticos anteriores, 12 semanas antes de medir los valores iniciales. Después de 24 semanas de tratamiento, la variable principal de cambio medio respecto al valor basal de HbA_{1c} fue de -1,83 % en el grupo de combinación frente a - 0,96 % en el grupo de pioglitazona ($p < 0,0001$) y - 0,99 % en el grupo de metformina ($p < 0,0001$).

El perfil de seguridad observado en este estudio reflejó las reacciones adversas conocidas observadas para cada principio activo por separado y no sugiere ningún problema nuevo de seguridad.

Pioglitazona

Los efectos de la pioglitazona pueden estar mediados por una reducción de la resistencia a la insulina. Parece que la pioglitazona ejerce su acción al activar receptores nucleares específicos (PPAR- γ) produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético en animales. Se ha demostrado que el tratamiento con pioglitazona reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la utilización periférica de glucosa en casos de resistencia a la insulina.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la pioglitazona mejora el control glucémico en ayunas y postprandial. La mejora del control glucémico se asocia con una reducción de las concentraciones plasmáticas de insulina, tanto en ayunas como en condiciones postprandiales. Un ensayo clínico que comparó pioglitazona con gliclazida en monoterapia se prolongó hasta dos años para calcular el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (definido como HbA_{1c} $\geq 8,0$ % después de los seis primeros meses de tratamiento). El análisis de Kaplan-Meier mostró que el fracaso del tratamiento en pacientes tratados con gliclazida se producía antes que en aquéllos tratados con pioglitazona. A los dos años, el control glucémico (definido como HbA_{1c} $< 8,0$ %) se mantuvo en un 69 % de los pacientes tratados con pioglitazona, comparado con un 50 % en los pacientes tratados con gliclazida. En un ensayo de dos años de terapia combinada que comparaba pioglitazona con gliclazida cuando se añadían al tratamiento con metformina, el control glucémico medido como el cambio medio desde los valores iniciales de HbA_{1c}, fue similar entre ambos grupos después de un año. La tasa de empeoramiento de HbA_{1c}, durante el segundo año fue menor con pioglitazona que con gliclazida.

En un ensayo controlado con placebo, aquellos pacientes que presentaban un control glucémico inadecuado a pesar de haber tenido un período de optimización del tratamiento con insulina de tres meses de duración, se aleatorizaron para recibir pioglitazona o placebo durante 12 meses. Los pacientes que recibieron pioglitazona presentaron una reducción media en HbA_{1c} de 0,45 % en comparación con aquéllos que continuaron recibiendo sólo insulina y se observó una reducción de la dosis de insulina en el grupo de pacientes tratados con pioglitazona.

El análisis HOMA muestra que la pioglitazona mejora la función de las células beta además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Ensayos clínicos de dos años de duración han mostrado el mantenimiento de este efecto.

En ensayos clínicos de un año, la pioglitazona produjo de forma consistente una reducción significativa en el cociente de albúmina/creatinina en comparación con los valores iniciales.

Se estudió el efecto de la pioglitazona (45 mg en monoterapia frente a placebo) en un ensayo de 18 semanas de duración con un número reducido de pacientes diabéticos tipo 2. Se asoció la pioglitazona con un aumento significativo de peso. La grasa visceral disminuyó significativamente, mientras que se produjo un aumento de la masa grasa extraabdominal. Cambios similares en la distribución de la grasa corporal por pioglitazona se vieron acompañados por una mejoría de la sensibilidad a la insulina. En la mayor parte de los ensayos clínicos se observó, en comparación con placebo, una reducción del total de los triglicéridos plasmáticos y de los ácidos grasos libres, así como un aumento de las concentraciones de colesterol HDL, con pequeños aumentos no significativos desde un punto de vista clínico de los niveles de colesterol LDL. En ensayos clínicos de dos años de duración, la pioglitazona redujo los triglicéridos plasmáticos totales y los ácidos grasos libres y aumentó los niveles del colesterol HDL en comparación con placebo, metformina o gliclazida. La pioglitazona no produjo aumentos estadísticamente significativos en el colesterol LDL en comparación con placebo, mientras que se observaron reducciones con metformina y gliclazida. En un

ensayo de 20 semanas, pioglitazona redujo los triglicéridos en ayunas, además de reducir la hipertrigliceridemia postprandial a través de un efecto tanto en los triglicéridos absorbidos como en los sintetizados en el hígado. Estos efectos fueron independientes de los efectos de la pioglitazona sobre la glucemia y las diferencias fueron estadísticamente significativas respecto a la glibenclamida.

En el ensayo PROactive, en el que se valoraron variables cardiovasculares, se aleatorizaron 5.238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad macrovascular importante previa para recibir pioglitazona o placebo junto con sus tratamientos antidiabético y cardiovascular preexistentes durante un tiempo de hasta 3,5 años. La población del ensayo tenía una edad media de 62 años; la duración media de la diabetes fue de 9,5 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaba recibiendo insulina en combinación con metformina y/o una sulfonilurea. Para poder ser incluidos en el ensayo, los pacientes debían haber cumplido uno o más de los siguientes criterios de inclusión: infarto de miocardio, ictus, intervención cardíaca percutánea o injerto de bypass coronario, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica oclusiva. Casi la mitad de los pacientes presentaba infarto de miocardio previo y aproximadamente el 20 % había tenido un ictus. Aproximadamente la mitad de la población del ensayo cumplía al menos dos de los criterios de inclusión en cuanto a su historia cardiovascular. Casi todos los sujetos (95 %) estaban recibiendo medicamentos cardiovasculares (betabloqueantes, IECA, antagonistas de angiotensina II, bloqueantes de canales de calcio, nitratos, diuréticos, aspirina, estatinas, fibratos).

Aunque el ensayo fracasó en cuanto a la variable principal de eficacia, compuesta de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus, síndrome coronario agudo, amputación importante de miembro inferior, revascularización coronaria y revascularización de miembro inferior, los resultados sugieren que no existe motivo de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona. Sin embargo, incrementó la incidencia de edema, aumento de peso e insuficiencia cardíaca. No se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardíaca.

Metformina

Metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que disminuye la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglucemia.

Metformina puede actuar mediante tres mecanismos:

- reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y glucogenolisis
- en músculo, incrementando moderadamente la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización de glucosa periféricas
- retrasando la absorción de glucosa intestinal.

Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa. Metformina incrementa la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de la glucosa (GLUT - 1 y GLUT - 4).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en ensayos clínicos controlados, a medio o largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos.

El ensayo clínico aleatorizado prospectivo UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de la glucosa en sangre en la diabetes mellitus tipo 2. El análisis de los resultados de pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta como tratamiento único, mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo metformina (29,8 acontecimientos/1.000 pacientes año) frente a la dieta como único tratamiento (43,3 acontecimientos/1.000 pacientes año), $p=0,0023$, y frente a los grupos combinados de sulfonilurea e insulina, ambas en monoterapia (40,1 acontecimientos/1.000 pacientes año), $p=0,0034$

- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 12,7 acontecimientos/1.000 pacientes año, $p=0,017$
- una reducción significativa del riesgo absoluto de la mortalidad total: metformina 13,5 acontecimientos/1.000 pacientes año frente a sólo dieta 20,6 acontecimientos/1.000 pacientes año ($p=0,011$), y frente a los grupos combinados de sulfonilurea e insulina, ambas en monoterapia 18,9 acontecimientos/1.000 pacientes año ($p=0,021$)
- una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 acontecimientos/1.000 pacientes año, sólo dieta 18 acontecimientos/1.000 pacientes año ($p=0,01$).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Competact en los diferentes grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus Tipo 2. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Competact

Los ensayos de bioequivalencia llevados a cabo en voluntarios sanos han demostrado que Competact es bioequivalente a la administración de pioglitazona y metformina como comprimidos individuales.

La ingesta de alimentos no tiene efecto sobre el área bajo la curva (AUC) y los niveles plasmáticos máximos ($C_{m\acute{a}x}$) de la pioglitazona cuando Competact se administró a voluntarios sanos. Sin embargo, en el caso de la administración de metformina, con alimentos, los valores medios de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ fueron más bajos (13 % y 28 %, respectivamente). El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$) se retrasó aproximadamente 1,9 h por los alimentos en el caso de la pioglitazona y 0,8 h en el caso de la metformina.

A continuación se reflejan las propiedades farmacocinéticas de los principios activos individuales de Competact.

Pioglitazona

Absorción

Después de su administración oral, la pioglitazona se absorbe rápidamente, y las concentraciones plasmáticas máximas de pioglitazona inalterada se alcanzan habitualmente a las dos horas de la administración. Se observaron aumentos proporcionales de la concentración plasmática con dosis de 2 a 60 mg. El estado estacionario se consigue después de cuatro a siete días de administración. La administración de dosis repetidas no produce acumulación del fármaco ni de sus metabolitos. La ingesta de alimentos no influye en la magnitud de la absorción. La biodisponibilidad absoluta es superior al 80 %.

Distribución

El volumen de distribución estimado en humanos es de 0,25 l/kg.

La pioglitazona y todos sus metabolitos activos se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas (> 99 %).

Biotransformación

La pioglitazona se metaboliza ampliamente en el hígado mediante la hidroxilación de los grupos metileno alifáticos. Esto se produce principalmente por medio del citocromo P450 2C8, aunque también pueden intervenir en menor medida otras isoformas. De los seis metabolitos identificados, tres son activos (M-II, M-III y M-IV). La pioglitazona y el metabolito M-III contribuyen de una forma

similar a la eficacia, si se tiene en cuenta su actividad concentración y unión a proteínas. Basándose en esto, la contribución de la eficacia de M-IV es aproximadamente tres veces mayor que la de la pioglitazona, mientras que la eficacia relativa del M-II es mínima.

En los estudios *in vitro* no se han encontrado evidencias de que la pioglitazona inhiba ninguno de los subtipos del citocromo P450. En humanos, no se ha demostrado inducción de las principales isoenzimas P450 inducibles 1A, 2C8/9 y 3A4.

Los estudios de interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina, fenprocumón y metformina. Se ha observado que la coadministración de pioglitazona con gemfibrozilo (un inhibidor del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un inductor del citocromo P450 2C8) origina un incremento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas de pioglitazona (ver sección 4.5).

Eliminación

En humanos, tras la administración por vía oral de pioglitazona radiomarcada, la mayor parte de la dosis marcada se recuperó en las heces (55 %) y en menor medida en la orina (45 %). En animales, sólo se pudo detectar una pequeña cantidad de pioglitazona inalterada en orina o en heces. La media de la semivida de eliminación plasmática de la pioglitazona inalterada, en humanos, es de cinco a seis horas, y de hasta 16 a 23 horas para el total de sus metabolitos activos.

Pacientes de edad avanzada

Los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario son similares en personas de 65 años o más y en individuos jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal, sin embargo, el aclaramiento oral del fármaco parental es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre (no unida) permanece inalterada.

Pacientes con insuficiencia hepática

La concentración plasmática total de pioglitazona no se modifica, pero aumenta el volumen de distribución. Por lo tanto, se reduce el aclaramiento intrínseco junto con una fracción superior de la pioglitazona no unida.

Metformina

Absorción

Tras la administración oral de una dosis de metformina, el valor de t_{max} es 2,5 h. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina es aproximadamente de 50 - 60 % en sujetos sanos. Tras la administración oral de una dosis, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20 - 30 %.

Tras administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal. Con las dosis y pautas posológicas habituales de metformina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan entre las 24 - 48 h y son generalmente menores a 1 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no excedieron de 4 µg/ml, incluso a las dosis máximas.

La ingesta de alimentos retrasa ligeramente y disminuye la magnitud de la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observó que la concentración plasmática máxima fue un 40 % menor, el AUC disminuyó un 25 % y el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima se prolongó en 35 min. Se desconoce la relevancia clínica de esta disminución.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se distribuye en los eritrocitos. El pico de las concentraciones en sangre es menor que en plasma y se alcanzan aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representen un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución medio (V_d) osciló entre 63 – 276 l.

Biotransformación

Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras la administración de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 h. En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye de forma proporcional al aclaramiento de creatinina y, por lo tanto, se prolonga la semivida de eliminación, provocando un incremento de los niveles de metformina en plasma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales con la combinación de los principios activos de Competact. Los datos siguientes son resultados de los estudios realizados con pioglitazona o metformina individualmente.

Pioglitazona

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratones, ratas, perros y monos, se observó una expansión del volumen plasmático con hemodilución, anemia e hipertrofia cardiaca excéntrica reversible. Además, se observó un aumento de deposiciones e infiltraciones grasas. Estos hallazgos se observaron en todas estas especies, con concentraciones plasmáticas ≤ 4 veces la exposición clínica. La restricción del crecimiento fetal se hizo evidente en estudios con pioglitazona en animales. Esto es atribuible a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna y al aumento de la resistencia insulínica que se produce durante el embarazo, reduciendo por tanto la disponibilidad de sustratos metabólicos para el crecimiento fetal.

La pioglitazona no mostró potencial genotóxico en una amplia serie de estudios de genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*. Se observó un aumento de la incidencia de hiperplasia (en machos y hembras) y tumores (en machos) del epitelio de la vejiga urinaria en ratas tratadas con pioglitazona hasta dos años.

Se ha especulado con la formación y presencia de cálculos urinarios, con la consiguiente irritación e hiperplasia, como el mecanismo de base para la respuesta tumorigénica observada en las ratas macho. Un estudio sobre el mecanismo, realizado en ratas macho durante 24 meses, demostró que la administración de pioglitazona daba lugar a un aumento de la incidencia de cambios hiperplásicos en la vejiga urinaria. Una acidificación de la dieta redujo de forma significativa pero sin abolir del todo la incidencia de los tumores. La presencia de microcristales intensificó la respuesta hiperplásica pero no se consideró como la causa primaria de esos cambios hiperplásicos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de estos resultados tumorigénicos encontrados en ratas macho.

No hubo respuesta tumorigénica en ratones de ambos sexos. No se observó hiperplasia de la vejiga urinaria ni en perros ni en monos tratados con pioglitazona hasta 12 meses.

En un modelo animal de poliposis adenomatosa familiar (PAF), el tratamiento con otras dos tiazolidinonas aumentó el número de tumores de colon. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos.

Metformina

Los datos de los estudios no clínicos con metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología, de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina

Povidona (K30)

Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Macrogol 8000

Talco

Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Aluminio/blíster de aluminio.

Envases con 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180.

Envase múltiple de 196 (2 envases de 98) comprimidos y blister precortado unidosis de aluminio/aluminio en envase de 60 x 1 comprimido.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/07/2006
Fecha de la última renovación: 25/04/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlanda

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE, y en cualquiera de sus actualizaciones posteriores, y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC dirigirá a todos los médicos que se espera que prescriban/usen pioglitazona un material educacional. Previamente a la distribución de la guía de prescripción en cada Estado Miembro, el TAC ha acordado con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de este material educacional, junto con el plan de comunicación.

- Este material educacional va dirigido a incrementar la concienciación sobre los riesgos identificados de cáncer de vejiga e insuficiencia cardiaca y las recomendaciones globales para optimizar el margen de beneficio-riesgo a nivel del paciente.
- El material educacional para los médicos debe contener: La ficha técnica, el prospecto para el paciente y una Guía de Prescripción

La Guía de Prescripción resalta lo siguiente:

- Los criterios de selección de los pacientes incluyendo que pioglitazona no se debe utilizar como tratamiento de primera elección y enfatizando la necesidad de una revisión periódica del beneficio del tratamiento
- El riesgo de cáncer de vejiga y las recomendaciones pertinentes de minimización del riesgo
- El riesgo de insuficiencia cardiaca y las recomendaciones pertinentes de minimización del riesgo
- Una advertencia de precaución en la utilización en pacientes de edad avanzada de acuerdo a los riesgos relacionados con la edad (particularmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardiaca).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**CAJA (CON BLUE BOX)
(EXCLUIDOS ENVASES MÚLTIPLES)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
pioglitazona/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloruro) y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película.

14 comprimidos

28 comprimidos

30 comprimidos

50 comprimidos

56 comprimidos

60 comprimidos

90 comprimidos

98 comprimidos

112 comprimidos

180 comprimidos

60 x 1 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Competact 15 mg/850 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO (SIN BLUE BOX)
SÓLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (98 COMPRIMIDOS)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
pioglitazona/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloruro) y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

98 comprimidos

Componente de un envase múltiple que comprende 2 envases conteniendo cada uno 98 comprimidos recubiertos con película.

Embalaje individual, no se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/354/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Competact 15 mg/850 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ETIQUETA EXTERNA (CON BLUE BOX)
SOLO PARA ENVASES MÚLTIPLES (2 x 98 COMPRIMIDOS)**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película
pioglitazona/hidrocloruro de metformina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloruro) y 850 mg de hidrocloruro de metformina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/354/011 2 x 98 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Competact 15 mg/850 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Competact 15 mg/850 mg comprimidos
pioglitazona/hidrocloruro de metformina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS**PARA LOS ENVASES CON CALENDARIO:**

Blíster de 7 comprimidos Blíster de 14 comprimidos

Lun.	Lun. 1	Lun. 2
Mar.	Mar. 1	Mar. 2
Mie.	Mie. 1	Mie. 2
Jue.	Jue. 1	Jue. 2
Vie.	Vie. 1	Vie. 2
Sáb.	Sáb. 1	Sáb. 2
Dom.	Dom. 1	Dom. 2

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Competact 15 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película pioglitazona/hidrocloruro de metformina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Competact y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Competact
3. Cómo tomar Competact
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Competact
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Competact y para qué se utiliza

Competact contiene pioglitazona y metformina. Es un medicamento antidiabético que se usa en pacientes adultos para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de la insulina) cuando el tratamiento sólo con metformina no es suficiente. Este tipo de diabetes tipo 2 se presenta generalmente en los adultos, fundamentalmente como consecuencia de sobrepeso y si el organismo o no produce suficiente insulina (una hormona que controla los niveles de azúcar en sangre) o no es capaz de utilizar eficazmente la insulina producida. Su médico controlará el efecto que Competact le está haciendo entre los 3 y los 6 meses desde que comenzó el tratamiento.

Competact sirve para controlar los niveles de azúcar en sangre si tiene diabetes tipo 2, permitiendo que su cuerpo utilice mejor la insulina que produce.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Competact

No tome Competact

- si es alérgico a la pioglitazona, metformina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene insuficiencia cardíaca o la ha tenido en el pasado.
- si ha sufrido un ataque al corazón recientemente, tiene problemas graves de circulación como shock, o dificultades respiratorias.
- si tiene alguna enfermedad del hígado.
- si bebe demasiado alcohol (a diario o sólo ocasionalmente).
- si tiene diabetes no controlada con, por ejemplo, hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica (ver “Riesgo de acidosis láctica” a continuación) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas “cuerpos cetónicos” se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual.
- si tiene o ha tenido cáncer de vejiga.
- si tiene sangre en la orina que no ha sido controlada por su médico.
- si tiene una reducción grave de la función renal.
- si tiene una infección grave o sufre deshidratación.

- si le van realizar una radiología de contraste (tipo específico de prueba diagnóstica con rayos X y un medio de contraste inyectable), consulte a su médico ya que tendrá que dejar de tomar Competact durante un período de tiempo determinado antes y después de la prueba.
- si está dando el pecho.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Competact (ver también sección 4)

- si tiene problemas de corazón. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad del corazón o ictus previo que recibieron conjuntamente pioglitazona e insulina, desarrollaron insuficiencia cardiaca. Informe a su médico lo antes posible si experimenta signos de insuficiencia cardiaca tales como sensación de ahogo inusual, aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).
- si tiene retención de líquidos o si tiene problemas del corazón, particularmente si es mayor de 75 años. Si toma medicamentos anti-inflamatorios los cuales también pueden causar retención de líquidos e hinchazón, también debe consultarlo con su médico.
- si tiene un tipo especial de enfermedad ocular diabética llamada edema macular (inflamación del fondo de ojo), consulte a su médico si detecta cambios en su visión.
- si tiene quistes en los ovarios (síndrome de ovario poliquístico). Pueden aumentar las posibilidades de que se quede embarazada, ya que al tomar Competact puede volver a ovular. Si éste es su caso utilice métodos anticonceptivos adecuados para evitar la posibilidad de un embarazo no planeado.
- si tiene problemas de hígado. Antes de comenzar el tratamiento con Competact se le realizará un análisis de sangre para comprobar la función del hígado. Estos análisis deberían realizarse periódicamente. Informe a su médico lo antes posible si desarrolla síntomas que sugieran un problema de hígado (como sensación inexplicable de náuseas, vómitos, dolor de estómago, cansancio, pérdida de apetito y/u orina oscura) ya que debe comprobarse la función del hígado.

Puede mostrar también una reducción del recuento de células de la sangre (anemia).

Riesgo de acidosis láctica

Competact puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación (ver más información a continuación), problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Competact durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Competact y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- calambres musculares
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso
- dificultad para respirar
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Durante el tratamiento con Competact, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar Competact mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Competact y cuándo reiniciarlo.

Hipoglucemia

Si toma Competact junto con otros medicamentos para la diabetes, es más probable que su nivel de azúcar pueda descender por debajo del límite normal (hipoglucemia). Si experimenta síntomas de hipoglucemia, como son debilidad, mareo, aumento de la sudoración, latido cardíaco acelerado, alteraciones en la visión o dificultad para concentrarse, tome algo de azúcar para volver a aumentar los niveles de azúcar en sangre. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro de cómo reconocer tales síntomas. Es recomendable que lleve con usted terrones de azúcar, caramelos, galletas o algún zumo de fruta azucarado.

Fracturas óseas

Se ha observado un mayor número de fracturas de hueso en pacientes, particularmente en mujeres que tomaban pioglitazona. Su médico tendrá esto en cuenta cuando trate su diabetes.

Niños y adolescentes

No está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Competact con otros medicamentos

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, por ejemplo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Competact antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Competact y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de Competact. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- gemfibrozilo (utilizado para reducir el colesterol)
- rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis y otras infecciones)
- cimetidina (utilizada para reducir la acidez de estómago)
- glucocorticoides (utilizados para tratar la inflamación)
- agonistas beta-2 (utilizados para tratar el asma)
- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib)
- ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II)

Toma de Competact con alcohol

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Competact, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico. Competact no está recomendado durante el embarazo. Si tiene intención de quedarse embarazada, su médico le aconsejará que deje de tomar este medicamento.
- no tome Competact si está dando el pecho o si planea hacerlo (véase más arriba en “No tome Competact”).

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas, pero debe tener precaución si experimenta alteraciones visuales.

3. Cómo tomar Competact

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día. Si fuera necesario, su médico podría recetarle una dosis distinta. Si usted tiene una función renal reducida, su médico le puede recetar una dosis menor que puede ser necesario que sea suministrada mediante comprimidos separados de pioglitazona a y metformina.

Tome los comprimidos con un vaso de agua. Debe tomar los comprimidos con las comidas o justo después de éstas para reducir el riesgo de molestias digestivas.

Si está siguiendo una dieta especial para diabéticos, manténgala mientras tome Competact.

Deberá controlar su peso regularmente. Si aumenta de peso, informe a su médico.

Su médico le pedirá regularmente análisis de sangre durante el tratamiento con Competact para comprobar el funcionamiento correcto de su hígado. Al menos una vez al año (más a menudo si su edad es avanzada o tiene problemas renales), su médico comprobará el funcionamiento correcto de sus riñones.

Si toma más Competact del que debe

Si toma accidentalmente demasiados comprimidos, o si un niño u otra persona toma su medicamento, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico. Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir por debajo de lo normal, pero se puede aumentar tomando azúcar. Es recomendable que lleve algunos terrones de azúcar, caramelos, galletas o algún zumo de fruta azucarado.

Si ha tomado más Competact del que debe, puede experimentar acidosis láctica (véase más arriba en “Advertencias y precauciones”

Si olvidó tomar Competact

Tome Competact todos los días, tal como se lo han recetado. Sin embargo, si olvida tomar una dosis, omita la dosis olvidada y siga con su tratamiento como de costumbre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Competact

Tome Competact todos los días, tal como se lo han recetado. Si interrumpe el tratamiento con Competact puede aumentar su nivel de azúcar en sangre. Consulte con su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Competact puede causar un efecto adverso muy raro (puede afectar hasta 1 usuario de cada 10.000), pero muy grave, llamado acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”), Si esto le ocurre, **debe dejar de tomar Competact y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.

Con poca frecuencia (puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas) se ha desarrollado cáncer de vejiga en pacientes que toman Competact. Los signos y síntomas incluyen sangre en la orina, dolor al orinar o necesidad urgente de orinar. Si experimenta alguno de estos síntomas consulte con su médico inmediatamente.

Fracturas óseas: se han comunicado de manera frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) tanto en mujeres como en hombres que toman Competact (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Consulte con su médico lo antes posible si experimenta este efecto adverso.

Se han registrado casos de visión borrosa debido a la hinchazón (o fluido) en el fondo de ojo (edema macular) (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Si experimenta estos síntomas por vez primera, informe a su médico lo antes posible. Si ya ha sufrido visión borrosa y los síntomas empeoran, consulte a su médico lo antes posible.

Se han comunicado reacciones alérgicas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles) en pacientes tratados con Competact. Si tiene una reacción alérgica grave, incluyendo urticaria e hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta que puede causarle dificultades al respirar o tragar, deje de tomar este medicamento y consulte con su médico inmediatamente.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos al tomar Competact:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de estómago
- náuseas
- vómitos
- diarrea
- pérdida de apetito

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- hinchazón localizada (edema)
- aumento de peso
- dolor de cabeza
- infección respiratoria
- trastornos de la visión
- dolor de las articulaciones
- impotencia
- sangre en la orina
- reducción del recuento de hematíes (anemia)
- entumecimiento
- alteración del gusto

Poco frecuentes

- inflamación de los senos nasales (sinusitis)
- gases
- dificultad para dormir (insomnio)

Muy raros

- disminución de la cantidad de vitamina B₁₂ en sangre
- enrojecimiento de la piel
- picor de la piel
- urticaria

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- inflamación del hígado (hepatitis)
- funcionamiento deficiente del hígado (cambios en las enzimas hepáticas)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Competact

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Competact

- Los principios activos son pioglitazona e hidrocloreuro de metformina. Cada comprimido contiene 15 mg de pioglitazona (como hidrocloreuro) y 850 mg de hidrocloreuro de metformina.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, povidona (K 30), croscarmelosa de sodio estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol 8000, talco y dióxido de titanio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película (comprimidos) de color blanco a blanquecino, rectangulares, convexos, y llevan grabado '15 / 850' en una cara y '4833M' en la otra.

Se suministran en blister de aluminio/aluminio en envases de 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, envases múltiples de 196 (2 envases de 98) comprimidos o en blister precortado unidos de aluminio/aluminio en envases de 60 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dinamarca

Responsables de la fabricación

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irlanda

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

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.on
Tel: +385 1 377 88 96

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

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

Nederland

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

Norge

TakedaAS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La metformina, en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, está considerada la primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) y su uso está ampliamente generalizado en la UE. Actualmente, el uso de la metformina en pacientes con insuficiencia renal no está armonizado en la UE y está contraindicado en pacientes en diferentes fases de insuficiencia renal moderada dependiendo del Estado miembro y del producto. En interés de la Unión, se considera conveniente reevaluar la adecuación de las recomendaciones actuales de los productos que contienen metformina en relación con el uso en pacientes con insuficiencia renal moderada, teniendo en cuenta la información disponible sobre los riesgos de lactoacidosis. Estos pacientes constituyen una amplia franja de población que actualmente no tiene acceso a los beneficios de la metformina en la Unión.

Por lo tanto, el 25 de enero de 2016, los Países Bajos activaron un procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitaron al CHMP que evaluase el impacto de las reservas mencionadas sobre la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen metformina, y que proporcionasen un dictamen sobre si se deben mantener, variar, suspender o revocar las autorizaciones de comercialización relevantes.

Resumen general de la evaluación científica

Han quedado demostrados los beneficios de la metformina en el tratamiento de la T2DM en pacientes con insuficiencia renal moderada en términos de reducción del riesgo cardiovascular y de mortalidad general. Además, el tratamiento con metformina reduce el deterioro posterior de la función renal y proporciona beneficios adicionales micro y macrovasculares significativos en esta población de pacientes.

Los efectos adversos más frecuentes observados en relación con el uso de metformina en personas diabéticas son: trastornos gastrointestinales de leves a moderados, entre los que se incluyen diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y disminución del apetito. Además de la lactoacidosis, el perfil de seguridad global de la metformina en pacientes con insuficiencia renal moderada es similar al perfil de seguridad en pacientes con función renal normal.

El riesgo de lactoacidosis es muy raro en la práctica clínica, y en la mayoría de los casos solamente se constata en atención de urgencias. Además, aunque no cabe descartar la causalidad, lo más probable es que la lactoacidosis esté causada por otros factores distintos de la metformina.

En general, la metformina se ha utilizado de manera segura en pacientes con insuficiencia renal moderada a dosis reducidas sin provocar elevaciones significativas en plasma de metformina o de lactato. Además, las directrices clínicas recientes sobre el tratamiento de la T2DM recomiendan el uso de la metformina en la insuficiencia renal moderada. Dado que existe una relación clara entre la función renal y la exposición a la metformina, cabe concluir una recomendación de una dosis diaria de 2000 mg/día y de 1000 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada en las etapas 3a y 3b, respectivamente, a partir de los datos proporcionados.

Como conclusión, el posible riesgo elevado de lactoacidosis podría reducirse suficientemente en pacientes con insuficiencia renal moderada (IFG superior a 30 ml/min) con una clara recomendación de dosificación, control adicional de los niveles de IFG antes y durante el tratamiento, y advertencias y precauciones actualizadas en el RCP y el prospecto. Además, se ampliará la reducción rutinaria del riesgo para incluir una revisión acumulativa de la lactoacidosis en los informes periódicos de seguridad y un cuestionario específico.

Sobre la base de la revisión de todos los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metformina sigue siendo favorable, y se recomienda modificar las autorizaciones de comercialización en lo referente al uso en la insuficiencia renal.

Considerando lo anterior, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen metformina es favorable, sujeta a los cambios en la información sobre el producto, conforme a lo descrito anteriormente.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP consideró el procedimiento con arreglo al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen metformina.
- El CHMP revisó la totalidad de los datos enviados por el TAC sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos que contienen metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes con insuficiencia renal moderada (IFG 30-59 ml/min) con especial atención al riesgo de lactoacidosis.
- El CHMP consideró que existen pruebas procedentes de estudios clínicos y epidemiológicos que indican los beneficios del uso de los medicamentos que contienen metformina en pacientes con insuficiencia renal moderada (IFG 30-59 ml/min).
- El CHMP consideró las pruebas procedentes de los estudios epidemiológicos, que han demostrado que la lactoacidosis es una condición muy infrecuente, que se produce con mayor frecuencia en pacientes con sepsis o enfermedad cardiorrespiratoria o renal aguda. Datos científicos recientes han concluido que las causas principales de la lactoacidosis son shock cardiogénico o hipovolémico, insuficiencia cardíaca grave, traumatismo grave y sepsis; por tanto, el tratamiento con metformina no es la causa principal de la lactoacidosis.
- El CHMP consideró que, con arreglo a lo publicado en la bibliografía médica, la metformina en dosis reducidas puede utilizarse con seguridad en pacientes con insuficiencia renal moderada. Además, los estudios epidemiológicos publicados indican que la metformina se utiliza con frecuencia en la práctica clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada, como se indica en las directrices clínicas actuales, sin un marcado aumento del riesgo de lactoacidosis u otros efectos secundarios graves.
- El CHMP consideró que el riesgo de lactoacidosis puede minimizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada con una recomendación de dosificación clara, con un control adicional de los niveles de IFG antes y durante el tratamiento, y con advertencias y precauciones actualizadas en el Resumen de las Características del Producto (RCP) y en el prospecto. Además, las actividades de farmacovigilancia sistemática se ampliarán para incluir una revisión acumulativa y un cuestionario de seguimiento específico de los casos de lactoacidosis, que deben enviarse en informes periódicos de seguridad posteriores.

Dictamen del CHMP

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen metformina sigue siendo favorable, sin perjuicio de las modificaciones en la información sobre el producto.

En consecuencia, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen metformina