

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Os comprimidos são brancos a esbranquiçados, oblongos, revestidos, marcados com '15 / 850' numa das faces e com '4833M' na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Competact é indicado como tratamento de segunda linha de doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2, particularmente doentes com excesso de peso, que não conseguem atingir um controlo da glicemia suficiente com doses orais máximas toleradas de metformina isolada.

Após o início da terapêutica com pioglitazona, os doentes deverão ser reavaliados após 3 a 6 meses para avaliar a adequação da resposta ao tratamento (por exemplo: HbA_{1C} diminuída). Em doentes que não revelam uma resposta adequada, a pioglitazona deve ser descontinuada. Com base nos potenciais riscos associados à terapêutica prolongada, os prescritores devem confirmar que o benefício da pioglitazona é mantido através de avaliações de rotina subsequentes (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos com função renal normal (TFG \geq 90 ml/min)

A dose recomendada de Competact é de 30 mg/dia de pioglitazona e 1.700 mg/dia de cloridrato de metformina (esta dose é obtida com um comprimido de Competact 15 mg/850 mg, duas vezes por dia).

Antes de o doente iniciar o tratamento com Competact, poderá considerar-se o escalonamento da dose com pioglitazona (em adição à dose ótima de metformina).

Quando clinicamente apropriado, poderá ser considerada a alteração direta de metformina em monoterapia para Competact.

Populações especiais

Idosos

Como a metformina é excretada por via renal e os doentes idosos têm tendência para terem a função renal diminuída, a função renal deverá ser monitorizada regularmente em doentes idosos a tomar Competact (ver secções 4.3 e 4.4).

Os médicos devem iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose de forma progressiva, principalmente quando a pioglitazona é usada em combinação com insulina (ver secção 4.4 Retenção de líquidos e insuficiência cardíaca).

Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de o compromisso renal continuar a evoluir e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 - 6 meses.

A dose máxima diária de metformina deve ser preferencialmente dividida em 2 a 3 doses diárias. Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com TFG < 60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Competact, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

TFG ml/min	Metformina	Pioglitazona
60-89	A dose máxima diária é de 3.000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	Não é necessário ajuste de dose. A dose diária máxima recomendada é de 45 mg.
45-59	A dose máxima diária é de 2.000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
30-44	A dose máxima diária é de 1.000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	
< 30	A metformina está contraindicada.	

Compromisso hepático

Competact não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Competact em crianças e em adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água. Tomar Competact durante ou logo após a refeição poderá reduzir os sintomas gastrointestinais associados à metformina.

4.3 Contraindicações

Competact é contraindicado em doentes com:

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Insuficiência cardíaca, ou história de insuficiência cardíaca (estádios NYHA I a IV)
- Cancro da bexiga ou história de cancro da bexiga
- Hematúria macroscópica não investigada
- Doença crónica ou aguda que possa causar hipoxia tecidual tal como insuficiência cardíaca ou respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque
- Compromisso hepático
- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo

- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
- Pré-coma diabético
- Insuficiência renal aguda (TFG < 30 ml/min)
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, como:
 - Desidratação
 - Infecção grave
 - Choque
- Administração intravascular de agentes de contraste iodados (ver secção 4.4)
- Amamentação (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existe experiência clínica com pioglitazona na combinação tripla com outros medicamentos antidiabéticos orais.

Acidose láctica

A acidose láctica, é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a Competact deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar Competact e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue (< 7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Função renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. A metformina está contraindicada em doentes com TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal, ver secção 4.3.

A diminuição da função renal em doentes idosos é frequente e assintomática. Deverão ser tomadas precauções especiais em situações em que poderá ocorrer insuficiência da função renal, por exemplo no início de terapêutica anti-hipertensiva ou com diuréticos, ou no início do tratamento com um AINE.

Retenção de fluidos e insuficiência cardíaca

A pioglitazona pode causar retenção de fluidos o que pode exacerbar ou precipitar insuficiência cardíaca. No tratamento de doentes que têm pelo menos um fator de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (p. ex., enfarte de miocárdio prévio ou doença arterial coronária sintomática ou idosos), o médico deverá iniciar com a dose mais baixa disponível e aumentar a dose gradualmente. Os doentes devem ser observados para pesquisa de sinais e sintomas de insuficiência

cardíaca, aumento de peso ou edema; principalmente aqueles com uma reserva cardíaca reduzida. Ocorreram casos de insuficiência cardíaca notificados após a comercialização, quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com a insulina ou em doentes com uma história de insuficiência cardíaca. Uma vez que a insulina e a pioglitazona estão ambas associadas a retenção de fluídos, a administração concomitante de insulina e Competact pode aumentar o risco de edema. Foram também notificados após a comercialização casos de edema periférico e insuficiência cardíaca, em doentes a utilizar concomitantemente pioglitazona e medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da COX-2. Competact deve ser interrompido se ocorrer qualquer deterioração da função cardíaca.

Foi efetuado um ensaio para avaliar as consequências cardiovasculares da pioglitazona em doentes com menos de 75 anos com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente. Às terapêuticas antidiabética e cardiovascular existentes, adicionou-se pioglitazona ou placebo durante 3,5 anos. Este ensaio mostrou um aumento nas notificações de insuficiência cardíaca, sem acarretar contudo um aumento da mortalidade.

Idosos

A combinação com insulina deve ser considerada com precaução nos idosos devido ao risco aumentado de insuficiência cardíaca grave.

Tendo em conta os riscos associados à idade (principalmente cancro da bexiga, fraturas e insuficiência cardíaca), o balanço dos benefícios e dos riscos deve ser cuidadosamente considerado tanto antes como durante o tratamento nos idosos.

Cancro da bexiga

Foram notificados casos de cancro da bexiga com maior frequência na meta-análise dos ensaios clínicos controlados com pioglitazona (19 casos em 12.506 doentes, 0,15%) do que nos grupos controlo (7 casos em 10.212 doentes, 0,07%) Taxa de Risco (TR) = 2,64 [95% Intervalo de Confiança (IC) 1,11-6,31, p = 0,029]. Após a exclusão de doentes cuja exposição ao fármaco em estudo, aquando do diagnóstico de cancro da bexiga, era inferior a um ano, verificaram-se 7 casos (0,06%) com pioglitazona e 2 casos (0,02%) nos grupos controlo. Estudos epidemiológicos sugeriram também um pequeno aumento do risco de cancro da bexiga em doentes diabéticos tratados com pioglitazona, embora nem todos os estudos tenham identificado um aumento estatisticamente significativo do risco.

Os fatores de risco do cancro da bexiga devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com pioglitazona (os riscos incluem idade, história de tabagismo, exposição a alguns agentes ocupacionais ou de quimioterapia, p. ex., ciclofosfamida ou tratamento prévio com radiação na região pélvica). Toda a hematuria macroscópica deve ser investigada antes de começar o tratamento com pioglitazona.

Os doentes devem ser aconselhados a consultar imediatamente o seu médico se desenvolverem hematuria macroscópica ou outros sintomas, como disúria ou urgência em urinar, durante o tratamento.

Monitorização da função hepática

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificados casos raros de enzimas hepáticas elevadas e de disfunção hepatocelular com a pioglitazona (ver secção 4.8). Embora em casos muito raros tenham sido notificados resultados fatais, não foi estabelecida uma relação causal. Recomenda-se assim que os doentes tratados com Competact façam uma monitorização periódica das enzimas hepáticas. As enzimas hepáticas devem ser verificadas antes do início da terapêutica com Competact em todos os doentes. A terapêutica com Competact não deve ser iniciada em doentes com os níveis enzimáticos de base aumentados (ALT > 2,5 x o limite superior normal) ou com qualquer evidência de doença hepática.

No seguimento do início da terapêutica com Competact, recomenda-se que as enzimas hepáticas sejam monitorizadas periodicamente de acordo com a avaliação clínica. Se os níveis de ALT aumentarem para 3 x o limite superior do normal durante a terapêutica com Competact, os níveis das enzimas hepáticas devem ser reavaliados o mais brevemente possível. Se os níveis de ALT permanecerem > 3 x o limite superior normal, a terapêutica deve ser descontinuada. Se qualquer doente desenvolver sintomas que sugiram disfunção hepática, os quais podem incluir náuseas inexplicadas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia e/ou urina escura, as enzimas hepáticas devem ser verificadas. A decisão de continuar ou não a terapêutica do doente com Competact deve ser guiada pela avaliação clínica resultante dos resultados laboratoriais. Se for observada icterícia, o medicamento deve ser descontinuado.

Aumento de peso

Em ensaios clínicos com pioglitazona houve evidência de aumento de peso dependente da dose, que pode dever-se a uma acumulação de gordura e nalguns casos estar associado a retenção de fluidos. Nalguns casos, o aumento de peso pode ser sintoma de insuficiência cardíaca, devendo, por isso o peso ser vigiado regularmente.

Hematologia

Durante o tratamento com pioglitazona verificou-se uma pequena redução na hemoglobina média (4% de redução relativa) e no hematócrito (4,1% de redução relativa), consistente com hemodiluição. Verificaram-se alterações semelhantes em doentes tratados com metformina (hemoglobina 3-4% e hematócrito 3,6-4,1% de reduções relativas) em ensaios comparativos e controlados com pioglitazona.

Hipoglicemia

Os doentes a tomarem pioglitazona em terapêutica oral dupla com uma sulfonilureia podem estar em risco de hipoglicemia relacionada com a dose, e pode ser necessário reduzir a dose de sulfonilureia.

Afeções oculares

As notificações pós-comercialização de desencadeamento ou agravamento de edema macular diabético com diminuição da acuidade visual foram relatados com as tiazolidinedionas, incluindo a pioglitazona. Muitos destes doentes notificaram edema periférico em simultâneo. Não é claro se existe ou não uma associação direta entre a pioglitazona e o edema macular mas o prescriptor deve ter em atenção a possibilidade de edema macular no caso de os doentes comunicarem perturbações na acuidade visual; deve considerar-se um exame oftalmológico adequado.

Cirurgia

Como Competact contém cloridrato de metformina, deve ser interrompido aquando da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só se pode reiniciar pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de Competact deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.

Síndrome de ovário poliquístico

Como consequência da ação aumentada da insulina, o tratamento com pioglitazona em doentes com síndrome de ovário poliquístico pode resultar no reaparecimento da ovulação. Estas doentes podem estar em risco de engravidar. As doentes devem ser avisadas do risco de engravidar e se uma doente pretender engravidar ou ficar grávida o tratamento deve ser descontinuado (ver secção 4.6).

Outros

Numa análise efetuada às reações adversas de fraturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos, aleatorizados, controlados, em dupla ocultação, observou-se um aumento da incidência de fraturas ósseas nas mulheres (ver secção 4.8).

A incidência de fraturas calculada foi de 1,9 fraturas por cada 100 doentes-ano em mulheres tratadas com pioglitazona e 1,1 fraturas por cada 100 doentes-ano em mulheres tratadas com comparador. O excesso de risco de fraturas observado para as mulheres a tomarem pioglitazona neste conjunto de dados é, por isso, de 0,8 fraturas por 100 doentes-ano de utilização.

Alguns estudos epidemiológicos indicaram um risco aumentado de fratura, semelhante em homens e mulheres. O risco de fraturas deve ser considerado no acompanhamento a longo prazo de doentes tratados com pioglitazona (ver secção 4.8).

A pioglitazona deverá ser utilizada com precaução durante a administração concomitante de inibidores (p. ex. gemfibrozil) ou indutores (p. ex. rifampicina) do citocromo P450 2C8. O controlo glicémico deverá ser cuidadosamente monitorizado. Deverá ser considerado o ajuste de dose de pioglitazona dentro do regime posológico recomendado ou alterações ao tratamento da diabetes (ver secção 4.5).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem estudos formais de interação para Competact. Os parágrafos seguintes refletem a informação disponível acerca das substâncias ativas individualmente (pioglitazona e metformina).

Metformina

Utilização concomitante não recomendada

Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

Agentes de contraste iodados

A utilização de Competact tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.

Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a Competact, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Os medicamentos catiónicos que são eliminados através de secreção tubular renal (como por exemplo a cimetidina) podem interagir com a metformina ao competir pelos sistemas de transporte tubular renais. Um estudo conduzido em sete voluntários saudáveis normais mostrou que a cimetidina, administrada na dosagem de 400 mg duas vezes ao dia, aumentava a exposição sistémica da metformina (AUC) em 50% e a C_{max} em 81%. Por essa razão, devem considerar-se a monitorização

cuidadosa do controlo da glicemia, o ajuste das doses dentro da posologia recomendada e as alterações no tratamento da diabetes nos casos em que sejam administrados medicamentos catiónicos que sejam eliminados por secreção tubular renal.

Pioglitazona

Foi notificado que a administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) originou um aumento de 3 vezes na AUC da pioglitazona. Dado que existe um potencial aumento do risco de acontecimentos adversos dose-dependentes, poderá ser necessária uma diminuição da dose de pioglitazona quando o gemfibrozil for administrado concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4). A administração concomitante de pioglitazona com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou uma diminuição de 54% na AUC da pioglitazona. A dose de pioglitazona poderá ter que ser aumentada quando a rifampicina for administrada concomitantemente. Deverá ser considerada uma monitorização cuidadosa do controlo da glicemia (ver secção 4.4).

Os glucocorticoides (administrados por via sistémica ou local), os β 2-agonistas e os diuréticos têm uma atividade hiperglicemiante intrínseca. O doente deverá ser informado e realizada uma monitorização da glicemia mais frequente, especialmente no início do tratamento. Se necessário, a dose do medicamento anti-hiperglicémico deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua descontinuação.

Os inibidores da ECA poderão diminuir os níveis de glucose no sangue. Se necessário, a dose do medicamento anti-hiperglicémico deverá ser ajustada durante a terapêutica com outros medicamentos e durante a sua descontinuação.

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não possui efeitos relevantes quer sobre a farmacocinética quer sobre a farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom e metformina. Os estudos efetuados no ser humano não sugerem indução das principais isoformas indutíveis (1A, 2C8/9 e 3A4) do citocromo P450. Os estudos *in vitro* não demonstraram uma inibição de qualquer subtipo do citocromo P450. Não se preveem interações com substâncias metabolizadas por estas enzimas como por exemplo contraceptivos orais, ciclosporina, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da HMG-CoA reductase.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não estão disponíveis dados pré-clínicos ou clínicos de exposição a Competact durante a gravidez ou aleitamento.

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em homens e em mulheres

Competact não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. Se uma doente desejar engravidar, o tratamento com Competact deverá ser descontinuado.

Gravidez

Riscos associados à pioglitazona

Não existem dados em humanos suficientes sobre a utilização de pioglitazona em mulheres grávidas. Os estudos em animais não mostraram efeitos teratogénicos, mas mostraram fetotoxicidade relacionada com a ação farmacológica (ver secção 5.3).

Riscos associados à metformina

Os estudos em animais não revelaram efeitos teratogénicos. Ensaios clínicos de pequena dimensão não revelaram que a metformina tenha efeitos de malformação.

Competact não deve ser utilizado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez, o tratamento com Competact deverá ser descontinuado.

Amamentação

Ficou demonstrado que tanto a pioglitazona como a metformina se encontram presentes no leite de ratos fêmeas em fase de aleitamento. Desconhece-se se a amamentação poderá conduzir à exposição das crianças ao medicamento. Competact não deverá ser utilizado em mulheres que estejam a amamentar (ver secção 4.3).

Fertilidade

Nos estudos de fertilidade em animais com pioglitazona não houve efeito no índice de ejaculação, fecundação ou na fertilidade.

A fertilidade de ratos machos ou fêmeas não foi afetada pela metformina quando administrada em doses tão elevadas como 600 mg/kg/dia, que é aproximadamente três vezes a dose diária humana máxima recomendada, com base nas comparações de área de superfície corporal.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A influência de Competact sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é nula ou desprezável. Contudo, os doentes que notifiquem perturbação visual devem ser cuidadosos quando conduzem ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram realizados ensaios clínicos com comprimidos de Competact, e com pioglitazona e metformina administrados concomitantemente (ver secção 5.1). Podem ocorrer, no início do tratamento, dor abdominal, diarreia, perda de apetite, náuseas e vômitos, estas reações são muito frequentes mas normalmente desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. A acidose láctica é uma reação grave que pode ocorrer muito raramente ($< 1/10.000$) (ver secção 4.4) e outras reações como fraturas ósseas, aumento de peso e edema podem ocorrer frequentemente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) (ver secção 4.4).

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos duplamente cegos e na experiência pós-comercialização são apresentadas abaixo, por termo preferencial MedDRA, por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecida (não pode estimar-se a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são apresentadas por ordem de incidência decrescente seguida de ordem de gravidade decrescente.

Reação adversa	Frequência das reações adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Competact
Infeções e Infestações			
infeção do trato respiratório superior	frequentes		frequentes
sinusite	pouco frequentes		pouco frequentes
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)			
cancro da bexiga	pouco frequentes		pouco frequentes

Reação adversa	Frequência das reações adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Competact
Doenças do sangue e do sistema linfático			
anemia			frequentes
Doenças do sistema imunitário			
hipersensibilidade e reações alérgicas ¹	desconhecida		desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição			
diminuição da absorção de vitamina B12 ²		muito raros	muito raros
acidose láctica		muito raros	muito raros
Doenças do sistema nervoso			
hipoestesia	frequentes		frequentes
insónia	pouco frequentes		pouco frequentes
cefaleia			frequentes
alteração do paladar		frequentes	frequentes
Afeções oculares			
perturbação visual ³	frequentes		frequentes
edema macular	desconhecida		desconhecida
Doenças gastrointestinais⁴			
dor abdominal		muito frequentes	muito frequentes
diarreia		muito frequentes	muito frequentes
flatulência			pouco frequentes
perda de apetite		muito frequentes	muito frequentes
náuseas		muito frequentes	muito frequentes
vómitos		muito frequentes	muito frequentes
Afeções hepatobiliares			
hepatite ⁵		desconhecida	desconhecida
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
eritema		muito raros	muito raros
prurido		muito raros	muito raros
urticária		muito raros	muito raros
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
fratura óssea ⁶	frequentes		frequentes
artralgia			frequentes
Doenças renais e urinárias			
hematúria			frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama			
disfunção erétil			frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
edema ⁷			frequentes

Reação adversa	Frequência das reações adversas		
	Pioglitazona	Metformina	Competact
Exames complementares de diagnóstico			
aumento de peso ⁸	frequentes		frequentes
alanina aminotransferase aumentada ⁹	desconhecida		desconhecida
testes da função hepática anómalos ⁵		desconhecida	desconhecida

Descrição das reações adversas assinaladas

¹ Foram notificados casos de reações de hipersensibilidade em doentes tratados com pioglitazona após a comercialização. Estas reações incluem anafilaxia, angioedema e urticária.

² O tratamento a longo prazo com metformina tem sido associado com uma diminuição da absorção de vitamina B12 com diminuição dos níveis séricos. A consideração desta etiologia recomenda-se se o doente apresentar anemia megaloplástica.

³ Foram notificadas alterações da visão principalmente no princípio do tratamento, relacionadas com alterações na glicemia resultantes de alteração temporária na turgescência e no índice de refração do cristalino.

⁴ Perturbações gastrointestinais ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e resolvem-se espontaneamente na maior parte dos casos.

⁵ Notificações isoladas: anormalidades nos testes da função hepática ou hepatite, resolvidos com a suspensão da metformina.

⁶ Foi efetuada uma análise das reações adversas notificadas de fraturas ósseas ocorridas em ensaios clínicos aleatorizados, controlados com comparador, em dupla ocultação, em mais de 8.100 doentes nos grupos tratados com pioglitazona e 7.400 doentes nos grupos tratados com comparador até 3,5 anos. Observou-se uma taxa de fraturas mais elevada em mulheres a tomarem pioglitazona (2,6%) *versus* o comparador (1,7%). Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,3%) *versus* o comparador (1,5%). No estudo PROactive de 3,5 anos, 44/870 (5,1%; 1,0 fraturas por 100 doentes-ano) de doentes do sexo feminino tratadas com pioglitazona tiveram fraturas, comparativamente com 23/905 (2,5%; 0,5 fraturas por 100 doentes-ano) de doentes do sexo feminino tratadas com o comparador. O excesso de risco de fraturas observado para as mulheres tratadas com pioglitazona neste estudo é assim de 0,5 fraturas por 100 doentes-ano de utilização. Não se observou um aumento das taxas de fraturas em homens tratados com pioglitazona (1,7%) *versus* o comparador (2,1%). Após a comercialização, foram notificados casos de fraturas ósseas em doentes de ambos os sexos, masculino e feminino (ver secção 4.4).

⁷ Em ensaios controlados com comparador ativo, foi notificado edema em 6,3% dos doentes tratados com metformina e pioglitazona, enquanto a adição de sulfonilureia ao tratamento com metformina resultou em edema em 2,2% dos doentes. De um modo geral, os edemas reportados foram ligeiros a moderados, e não obrigaram a suspender o tratamento.

⁸ Em ensaios clínicos controlados com comparador ativo, a média de aumento de peso com pioglitazona administrada como monoterapia foi de 2-3 kg durante um ano. Em ensaios clínicos de combinação a pioglitazona adicionada à metformina resultou numa média de aumento de peso de 1,5 kg, durante um ano.

⁹ Em ensaios clínicos com pioglitazona, a incidência de elevações da ALT superior a três vezes o limite máximo do normal foi igual ao placebo mas inferior ao verificado nos grupos comparadores com metformina ou com sulfonilureia. Os níveis médios de enzimas hepáticas diminuíram com o tratamento com pioglitazona.

Em ensaios clínicos controlados, a incidência de ocorrências de insuficiência cardíaca em doentes

tratados com pioglitazona foi a mesma que nos grupos de doentes tratados com placebo, metformina e sulfonilureia, mas aumentou quando utilizada em terapêutica de combinação com insulina. Num ensaio em doentes com doença macrovascular grave pré-existente, a incidência de insuficiência cardíaca grave foi 1,6% mais elevada com pioglitazona do que com placebo, quando se adicionou a terapêutica que incluía insulina. No entanto, isto não levou a um aumento da mortalidade neste estudo. Neste estudo em doentes que receberam pioglitazona e insulina, foi observada uma maior percentagem de doentes com insuficiência cardíaca nos doentes com idade ≥ 65 anos, em comparação com os de idade inferior a 65 anos (9,7% em comparação com 4,0%). Em doentes a tomar insulina sem pioglitazona, a incidência de insuficiência cardíaca foi de 8,2% nos doentes ≥ 65 anos, em comparação a 4,0% em doentes com menos de 65 anos. Foi notificada insuficiência cardíaca com pioglitazona comercializada, e mais frequentemente quando a pioglitazona foi utilizada em combinação com insulina ou em doentes com história de insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos, houve doentes que tomaram doses elevadas de pioglitazona superiores à dose mais alta recomendada de 45 mg por dia. A dose mais alta notificada de 120 mg/dia durante quatro dias, seguida por 180 mg/dia durante sete dias, não esteve associada a quaisquer sintomas.

Uma elevada sobredosagem com metformina (ou fatores de risco de acidose láctica coexistentes) poderá conduzir à acidose láctica que é uma situação de emergência médica que tem de ser tratada a nível hospitalar.

A hemodiálise é o método mais eficaz para remoção de lactato e metformina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, associações de medicamentos orais para diminuição da glicemia, código ATC: A10BD05.

Competact combina duas substâncias ativas anti-hiperglicémicas com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo da glicemia de doentes com diabetes mellitus tipo 2: pioglitazona, membro da classe das tiazolidinedionas e cloridrato de metformina, membro da classe das biguanidas. As tiazolidinedionas atuam principalmente por redução da resistência à insulina ao passo que as biguanidas atuam principalmente por diminuição da produção de glucose hepática endógena.

Associação de pioglitazona e metformina

O comprimido com associação fixa de 15 mg de pioglitazona/850 mg de metformina duas vezes ao dia (N = 201), 15 mg de pioglitazona duas vezes ao dia (N = 189), e metformina 850 mg duas vezes ao dia (N = 210) foram avaliados em doentes com diabetes mellitus tipo 2 com um valor médio de HbA_{1c} em condições basais de 9,5% num estudo de grupo paralelo, aleatorizado e duplamente cego. As terapêuticas antidiabéticas prévias foram suspensas 12 semanas antes da medição dos valores basais. Após 24 semanas de tratamento, a variação média da linha basal da HbA_{1c} (parâmetro de avaliação primário deste estudo) foi de -1,83% nos grupos de associação *versus* -0,96% no grupo com pioglitazona (p < 0,0001) e -0,99% no grupo com metformina (p < 0,0001).

O perfil de segurança observado neste estudo evidenciou os efeitos secundários conhecidos das substâncias em separado, e não sugeriu quaisquer novas questões de segurança.

Pioglitazona

Os efeitos da pioglitazona podem ser mediados por uma redução da resistência à insulina. A pioglitazona parece atuar através da ativação de recetores nucleares específicos (gama recetor ativado pelo proliferador de peroxissoma) conduzindo a uma sensibilidade aumentada à insulina por parte das células hepáticas, adiposas e músculo-esqueléticas em animais. Foi demonstrado que o tratamento com pioglitazona reduz a produção hepática de glicose e aumenta a eliminação periférica de glicose no caso de resistência à insulina.

O controlo glicémico pós-prandial e em jejum melhora em doentes com diabetes mellitus tipo 2. O controlo glicémico melhorado está associado a uma redução nas concentrações de insulina plasmática pós-prandial e em jejum. Um ensaio clínico com pioglitazona *versus* gliclazida em monoterapia foi alargado até dois anos, de modo a avaliar o tempo até à falência do tratamento (definido pelo aparecimento de HbA_{1c} ≥ 8,0% após os primeiros seis meses de tratamento). A análise Kaplan-Meier mostrou um menor período de tempo até ao fracasso do tratamento em doentes tratados com gliclazida, comparativamente com pioglitazona. Aos dois anos, o controlo da glicemia (definido como HbA_{1c} < 8,0%) manteve-se em 69% dos doentes tratados com pioglitazona, comparativamente com 50% de doentes tratados com gliclazida. Num ensaio clínico de terapêutica de combinação, com a duração de dois anos em que se comparou a pioglitazona com a gliclazida quando adicionadas à metformina, o controlo da glicemia medido como alteração média do valor basal de HbA_{1c}, foi semelhante entre os grupos de tratamento após um ano. A taxa de deterioração de HbA_{1c} durante o segundo ano foi menor com pioglitazona do que com gliclazida.

Num ensaio controlado com placebo, doentes com controlo da glicemia inadequado apesar dum período de otimização de três meses com insulina, foram aleatorizados para pioglitazona ou placebo durante 12 meses. Os doentes a tomarem pioglitazona tiveram uma redução média da HbA_{1c} de 0,45% comparativamente com os que continuaram a tomar insulina isolada e uma redução na dose de insulina no grupo tratado com pioglitazona.

A análise HOMA mostra que a pioglitazona melhora a função da célula beta, assim como aumenta a sensibilidade à insulina. Ensaio clínico de dois anos de duração demonstraram a manutenção deste efeito.

Em ensaios clínicos de um ano de duração, a pioglitazona provocou de modo consistente uma redução estatisticamente significativa na relação albumina/creatinina comparativamente com o valor basal.

O efeito de pioglitazona (45 mg monoterapia vs. placebo) foi avaliado num pequeno estudo de 18 semanas em diabéticos tipo 2. À pioglitazona foi associada um aumento de peso significativo. A gordura visceral diminuiu significativamente, enquanto a gordura extra-abdominal aumentou. Alterações semelhantes na distribuição da gordura corporal com pioglitazona foram acompanhadas por uma melhoria da sensibilidade à insulina. Na maioria dos ensaios clínicos, foram observadas reduções de triglicéridos e ácidos gordos livres plasmáticos totais e níveis aumentados de colesterol HDL quando comparadas com placebo, com um aumento pequeno, mas não clinicamente

significativo, dos níveis de colesterol LDL. Em ensaios clínicos até dois anos de duração, a pioglitazona reduziu os triglicéridos e os ácidos gordos livres totais no plasma e aumentou os níveis de colesterol HDL, comparativamente ao placebo, metformina ou gliclazida. A pioglitazona não provocou aumentos estatisticamente significativos nos níveis de colesterol LDL, comparativamente ao placebo, enquanto se observaram reduções com metformina e gliclazida. Num ensaio de 20 semanas, a pioglitazona, para além de reduzir os triglicéridos em jejum, reduziu a hipertrigliceridemia pós-prandial através dum efeito quer sobre os triglicéridos absorvidos quer sobre os triglicéridos sintetizados hepaticamente. Estes efeitos foram independentes dos efeitos da pioglitazona sobre a glicemia e foram, do ponto de vista estatístico, significativamente diferentes da glibenclámda.

No ensaio cardiovascular PROactive, 5.238 doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença macrovascular grave pré-existente foram aleatorizados para pioglitazona ou placebo em adição a terapêutica antidiabética e cardiovascular existente durante até 3,5 anos. A população do estudo tinha uma média de 62 anos; a duração média da diabetes era 9,5 anos. Aproximadamente um terço dos doentes estavam a receber insulina em combinação com metformina e/ou uma sulfonilureia. Para serem elegíveis, os doentes tinham que ter tido uma ou mais das seguintes condições: enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, intervenção cardíaca percutânea ou enxerto com *bypass* arterial coronário, síndrome coronário agudo, doença arterial coronária ou doença arterial obstrutiva periférica. Quase metade dos doentes tinham tido anteriormente um enfarte do miocárdio e aproximadamente 20% tinham tido um acidente vascular cerebral. Aproximadamente metade da população do ensaio tinha, pelo menos, duas histórias cardiovasculares como critério de entrada. Quase todos os indivíduos (95%) estavam a receber medicamentos cardiovasculares (beta bloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas da angiotensina II, bloqueadores do canal de cálcio, nitratos, diuréticos, ácido acetilsalicílico, estatinas, fibratos).

Apesar do ensaio ter falhado no que diz respeito ao objetivo primário, que era o conjunto de mortalidade por qualquer causa, enfarte de miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, síndrome coronário agudo, amputação major dos membros inferiores, revascularização coronária e revascularização dos membros inferiores, os resultados sugerem que não existem preocupações cardiovasculares a longo prazo, no que diz respeito ao uso de pioglitazona. No entanto, aumentaram as incidências de edema, aumento de peso e insuficiência cardíaca. Não se observou aumento na mortalidade devido a insuficiência cardíaca.

Metformina

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes, diminuindo tanto a glucose plasmática basal como a pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina, não originando hipoglicemia.

A metformina poderá atuar por via de três mecanismos:

- redução da produção de glucose hepática, inibindo a gluconeogénese e glicogénólise
- no músculo, por aumento moderado da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glucose periférica
- atrasando a absorção intestinal da glucose.

Ao atuar na glicogénio-sintetase, a metformina estimula a síntese intracelular de glicogénio. A metformina aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de glucose de membrana (GLUT-1 e GLUT-4).

Independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina tem efeitos favoráveis no metabolismo lipídico em seres humanos. Estudos clínicos controlados a médio e longo prazo com doses terapêuticas demonstraram que a metformina reduz os níveis de colesterol total, LDLc e triglicéridos.

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes mellitus tipo 2. A análise dos resultados dos doentes com excesso de peso tratados com metformina após fracasso de dieta isolada demonstrou:

- redução significativa do risco absoluto de complicações relacionadas com a diabetes no grupo metformina (29,8 acontecimentos/1.000 doentes-ano) em comparação com dieta isolada (43,3 acontecimentos/1.000 doentes-ano), $p = 0,0023$ e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1.000 doentes-ano), $p = 0,0034$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade associada à diabetes: metformina 7,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isolada 12,7 acontecimentos/1.000 doentes-ano, $p = 0,017$
- redução significativa do risco absoluto da mortalidade: metformina 13,5 acontecimentos/1.000 doentes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 acontecimentos/1.000 doentes-ano ($p = 0,011$), e em comparação com os grupos tratados com sulfonilureia ou insulina em monoterapia 18,9 acontecimentos/1.000 doentes-ano ($p = 0,021$)
- redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 acontecimentos/1.000 doentes-ano, dieta isoladamente 18 acontecimentos/1.000 doentes-ano ($p = 0,01$).

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Competact em todos os subgrupos da população pediátrica da diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Competact

Os estudos de bioequivalência em voluntários saudáveis mostraram que Competact é bioequivalente à administração de pioglitazona e metformina administradas como comprimidos separados.

Os alimentos não provocaram nenhum efeito na AUC e C_{max} da pioglitazona quando Competact foi administrado a voluntários saudáveis. No entanto, no caso da metformina, após a ingestão de alimentos, a AUC e C_{max} médias foram menores (13% e 28%, respetivamente). O t_{max} foi atrasado pelos alimentos em cerca de 1,9 h para a pioglitazona e em 0,8 h para a metformina.

Os parágrafos seguintes refletem as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas de Competact individualmente.

Pioglitazona

Absorção

Após administração oral, a pioglitazona é rapidamente absorvida e o pico das concentrações plasmáticas da pioglitazona inalterada é geralmente obtido 2 horas após administração. Foram observados aumentos proporcionais da concentração plasmática com doses entre 2 e 60 mg. O estado de equilíbrio é atingido após 4 a 7 dias de tratamento. A dosagem repetida não resulta em acumulação do composto ou metabolitos. A absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade absoluta é superior a 80%.

Distribuição

O volume de distribuição estimado em seres humanos é de 0,25 l/kg.

A pioglitazona e todos os seus metabolitos ativos estão extensamente ligados às proteínas plasmáticas (> 99%).

Biotransformação

A pioglitazona sofre uma extensa metabolização no fígado por hidroxilação dos grupos metilenoalifáticos. Esta metabolização faz-se predominantemente através do citocromo P450 2C8 embora outras isoformas possam estar envolvidas em menor grau. Três dos seis metabolitos identificados são ativos (M-II, M-III e M-IV). Quando a atividade, concentrações e ligação às proteínas são tomadas em consideração, a pioglitazona e o metabolito M-III contribuem igualmente para a eficácia. Nesta base, a contribuição do M-IV para a eficácia é aproximadamente três vezes a da pioglitazona, enquanto a eficácia relativa do M-II é mínima.

Os estudos *in vitro* não demonstraram qualquer evidência de inibição por parte da pioglitazona de qualquer subtipo do citocromo P450. Não há qualquer indução das principais isoenzimas indutíveis (1A, 2C8/9 e 3A4) do P450 no ser humano.

Os estudos de interação demonstraram que a pioglitazona não tem nenhum efeito relevante quer na farmacocinética quer na farmacodinâmica da digoxina, varfarina, femprocumom, e metformina. A administração concomitante de pioglitazona com gemfibrozil (um inibidor do citocromo P450 2C8) ou com rifampicina (um indutor do citocromo P450 2C8) originou o aumento ou a diminuição, respetivamente, das concentrações de pioglitazona no plasma (ver secção 4.5).

Eliminação

Após administração oral de pioglitazona marcada radioativamente no ser humano, esta foi recuperada principalmente nas fezes (55%) e, em menor quantidade, na urina (45%). Nos animais, apenas é possível detetar uma pequena quantidade de pioglitazona inalterada quer na urina quer nas fezes. A semivida média de eliminação plasmática da pioglitazona inalterada no ser humano é de 5 a 6 horas e para o respetivo total de metabolitos ativos 16 a 23 horas.

Idosos

A farmacocinética no estado de equilíbrio é semelhante nos doentes com 65 anos ou mais de idade e nos indivíduos jovens.

Doentes com compromisso renal

Em doentes com compromisso renal, as concentrações plasmáticas de pioglitazona e dos respetivos metabolitos são mais baixas do que as observadas nos indivíduos com função renal normal mas a depuração oral do fármaco original é semelhante. Deste modo, a concentração de pioglitazona livre (não ligada) mantém-se inalterada.

Doentes com compromisso hepático

A concentração plasmática total de pioglitazona mantém-se inalterada, mas com um volume de distribuição aumentado. A depuração intrínseca é, portanto, reduzida, associada a uma fração superior de pioglitazona não ligada.

Metformina

Absorção

Após administração de uma dose oral de metformina, a t_{max} foi atingida em 2,5 h. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg de metformina é aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após administração de uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas de dosagem habituais de metformina, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas em 24-48 h e são geralmente menores que 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) não excederam 4 µg/ml, mesmo em doses máximas.

Os alimentos diminuem a extensão e atrasam ligeiramente a absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, foi observado um pico de concentração plasmática 40% menor, uma diminuição de 25% na AUC e um prolongamento de 35 min no tempo necessário para atingir o pico de concentração plasmática. É desconhecida a relevância clínica desta diminuição.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é menor que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O V_d médio situou-se entre 63-276 l.

Biotransformação

A metformina é excretada inalterada na urina. Não foram identificados metabolitos em seres humanos.

Eliminação

A depuração renal da metformina é > 400 ml/min, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h. Quando existe insuficiência da função renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e assim a semivida é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos em animais com as substâncias combinadas de Competact. Os dados seguintes referem-se aos estudos realizados com pioglitazona e metformina individualmente.

Pioglitazona

Em estudos toxicológicos, a expansão do volume plasmático com hemodiluição, anemia e hipertrofia cardíaca excêntrica reversível foi consistentemente aparente após doses repetidas em ratinhos, ratos, cães e macacos. Além disso, observou-se um aumento da deposição e infiltração de gordura. Estes resultados foram observados em várias espécies em concentrações plasmáticas \leq a 4 vezes a exposição clínica. A restrição do crescimento fetal foi aparente em estudos em animais com pioglitazona. Este facto foi atribuído à ação da pioglitazona ao diminuir a hiperinsulinémia materna e ao aumento da resistência à insulina que ocorre durante a gravidez, reduzindo assim a disponibilidade dos substratos metabólicos no crescimento fetal.

A pioglitazona não teve potencial genotóxico num número exaustivo de ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Parece ter havido uma incidência superior de hiperplasia (machos e fêmeas) e tumores (machos) do epitélio da bexiga em ratos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 2 anos.

A formação e presença de cálculos renais com subsequente irritação e hiperplasia foi documentada como sendo o mecanismo de base para a resposta tumorigénica observada no rato macho. Um estudo mecanicista de 24 meses em ratos machos demonstrou que a administração de pioglitazona resultou num aumento da incidência de alterações hiperplásicas na bexiga. A acidificação da dieta diminuiu significativamente a incidência de tumores, mas não a eliminou. A presença de microcristais exacerbou a resposta hiperplásica, não tendo sido, contudo, considerada a causa primária das alterações hiperplásicas. A relevância para o ser humano destes resultados tumorigénicos no rato macho não pode ser excluída.

Não se verificou qualquer resposta tumorigénica em ratinhos de ambos os sexos. Não foi observada hiperplasia da bexiga em cães ou macacos tratados com pioglitazona durante um período máximo de 12 meses.

Num modelo animal com polipose adenomatosa familiar (FAP), o tratamento com outras duas tiazolidinedionas aumentou a multiplicidade de tumores no cólon. Desconhece-se a relevância destes resultados.

Metformina

Os dados pré-clínicos da metformina não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Povidona (K30)
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Macrogol 8000
Talco
Dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/alumínio.
Embalagens de 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180.
Embalagem múltipla de 196 (2 embalagens de 98) comprimidos e em blisters descartáveis para dose unitária de alumínio/alumínio de 60 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28/07/2006
Data da última renovação: 25/04/2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTES RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irlanda

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM EXTERIOR (COM BLUE BOX)
(EXCLUINDO EMBALAGENS MÚLTIPLAS)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
pioglitazona/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por 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. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Competact 15 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA (SEM BLUE BOX)
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (98 COMPRIMIDOS)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
pioglitazona/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido.

98 comprimidos

Embalagem múltipla que inclui 2 embalagens, cada uma contendo 98 comprimidos revestidos por película.

Embalagens individuais não podem ser vendidas separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/354/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Competact 15 mg/850 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**RÓTULO EXTERIOR (COM BLUE BOX)
APENAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (2 x 98 COMPRIMIDOS)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos revestidos por película
pioglitazona/cloridrato de metformina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 15 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/06/354/011 2x98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Competact 15 mg/850 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Competact 15 mg/850 mg comprimidos

pioglitazona/cloridrato de metformina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

PARA EMBALAGENS CALENDÁRIO:

Blister de 7 comprimidos Blister de 14 comprimidos

Seg	Seg 1	Seg 2
Ter	Ter 1	Ter 2
Qua	Qua 1	Qua 2
Qui	Qui 1	Qui 2
Sex	Sex 1	Sex 2
Sab	Sab 1	Sab 2
Dom	Dom 1	Dom 2

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Competact 15 mg/850 mg comprimidos revestidos por película pioglitazona/cloridrato de metformina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Competact e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Competact
3. Como tomar Competact
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Competact
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Competact e para que é utilizado

Competact contém pioglitazona e metformina. É um medicamento antidiabético usado em adultos para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (não insulino-dependente) quando o tratamento com metformina isolada não é suficiente. Esta diabetes tipo 2 desenvolve-se normalmente na fase adulta, geralmente como resultado do excesso de peso numa pessoa e quando o organismo ou não produz insulina (hormona que controla os níveis de açúcar no sangue) suficiente ou não consegue usar eficazmente a insulina produzida. O seu médico irá verificar se Competact está a ter efeito três a seis meses após ter começado a tomá-lo.

Competact ajuda a controlar o nível de açúcar no seu sangue quando sofrer de diabetes tipo 2 ajudando o seu organismo a fazer uma melhor utilização da insulina que produz.

2. O que precisa de saber antes de tomar Competact

Não tome Competact

- se tem alergia à pioglitazona, metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem ou se já tiver tido insuficiência cardíaca.
- se tiver tido um ataque cardíaco recentemente, tiver problemas circulatórios graves, incluindo choque, ou dificuldades respiratórias.
- se tem uma doença de fígado.
- se bebe quantidades excessivas de álcool (todos os dias ou apenas de vez em quando).
- se tem diabetes não controlada, com, por exemplo, hiperglicemia grave (glicose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, rápida perda de peso, acidose láctica (ver secção “Risco de acidose láctica”) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetónicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar.
- se tem ou já tiver tido cancro da bexiga.
- se tem sangue na urina sem que o seu médico tenha disso conhecimento.
- se tem função renal gravemente reduzida.
- se tem uma infeção grave ou se está desidratado.

- se efetuar um raio-X com um corante injetável, fale com o seu médico pois deverá deixar de tomar Competact durante um determinado período de tempo antes e depois de efetuar o exame.
- se está a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Competact (ver também a secção 4).

- se tem um problema de coração. Alguns doentes com longa história de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardíaca ou que já tiveram um acidente vascular cerebral, que foram tratados com pioglitazona e insulina em conjunto, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sinais de insuficiência cardíaca, tais como uma falta de ar pouco habitual, um aumento rápido de peso ou inchaço localizado (edema).
- se retém água (retenção de líquidos) ou se tem problemas de insuficiência cardíaca, em particular se tiver mais de 75 anos. Se tomar medicamentos anti-inflamatórios que também podem causar retenção de líquidos e inchaço, deve também informar o seu médico.
- se tem um tipo especial de doença ocular devido à diabetes chamada edema macular (inchaço da parte de trás do olho), fale com o seu médico caso observe qualquer alteração na sua visão.
- se tem quistos nos ovários (síndrome de ovário poliquístico). Há uma maior probabilidade de engravidar, porque pode ovular novamente quando toma Competact. Se esta situação se aplica a si, utilize um método contraceptivo adequado para evitar uma gravidez não planeada.
- se tem um problema de fígado. Antes de tomar Competact deverá realizar análises ao sangue para saber se o seu fígado está a funcionar bem. Esta análise deve ser realizada periodicamente. Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tiver sintomas que sugiram um problema no fígado (como sentir-se enjoado inexplicavelmente, vômitos, dor de estômago, dor abdominal, cansaço, perda de apetite e/ou urina de cor escura) pois o funcionamento do seu fígado deverá ser avaliado.

Poderá também apresentar uma redução da contagem de glóbulos vermelhos (anemia).

Risco de acidose láctica

Competact pode causar um efeito indesejável muito raro, mas muito grave, chamado acidose láctica, particularmente se os seus rins não funcionam bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infeção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado, e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração). Se estiver em alguma destas situações, fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Competact durante um curto intervalo de tempo se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação (grande perda de líquidos), tal como vômitos graves, diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para que lhe dê mais indicações.

Pare de tomar Competact e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica, pois este problema pode levar ao coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de barriga (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Durante o tratamento com Competact, o médico irá verificar o funcionamento dos seus rins uma vez por ano, ou com mais frequência se for idoso e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Competact durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Competact.

Hipoglicemia

Se toma Competact com outros medicamentos para a diabetes, é mais provável que o nível de açúcar no sangue desça para níveis abaixo do normal (hipoglicemia). Se observar sintomas de hipoglicemia, como fraqueza, tonturas, transpiração excessiva, batimento acelerado do coração, perturbações na visão ou dificuldade de concentração, deverá ingerir algum açúcar para aumentar os níveis de açúcar no sangue. Solicite mais informações ao seu médico ou farmacêutico caso não tenha a certeza de como reconhecer estes sintomas. É recomendado que tenha consigo alguns pacotes de açúcar, doces, bolachas ou sumo de fruta com açúcar.

Fraturas ósseas

Verificou-se um maior número de fraturas ósseas nos doentes, particularmente nas mulheres, a tomar pioglitazona. O seu médico terá isto em atenção quando tratar da sua diabetes.

Crianças e adolescentes

A utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não é recomendada.

Outros medicamentos e Competact

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea de um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Competact antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir o seu tratamento com Competact.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glicemia e da função renal, ou o médico pode necessitar de ajustar a dose de Competact. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- gemfibrozil (utilizado para baixar o colesterol)
- rifampicina (utilizado para tratar a tuberculose e outras infeções)
- cimetidina (utilizado para reduzir o ácido no estômago)
- glucocorticoides (utilizados para tratar a inflamação)
- agonistas beta-2 (utilizados para tratar a asma)
- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e celecoxib)
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e antagonistas do recetor da angiotensina II)

Competact com álcool

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Competact, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver a secção “Risco de acidose láctica”).

Gravidez e amamentação

- se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico. Competact não é recomendado durante a gravidez. Se planeia engravidar, o seu médico irá aconselhá-la a deixar de tomar este medicamento.
- não tome Competact se está a amamentar ou se planeia amamentar o seu bebé (ver a secção “Não tome Competact”).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento não afetará a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, mas tenha cuidado se tiver alterações na sua visão.

Competact contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”

3. Como tomar Competact

Tomar este medicamento sempre de acordo com as instruções do médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido tomado duas vezes ao dia. Se necessário, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar uma dose diferente. Se tiver função renal diminuída, o seu médico poderá prescrever uma dose mais baixa, que pode ter de ser administrada sob a forma de comprimidos separados de pioglitazona e metformina.

Deve engolir os comprimidos com um copo de água. Pode tomar os comprimidos com os alimentos ou logo após as refeições para diminuir a probabilidade de desconforto no estômago.

Se estiver a fazer uma dieta especial para a diabetes, deve continuar enquanto estiver a tomar Competact.

O seu peso deve ser verificado a intervalos regulares; se aumentar de peso, informe o seu médico.

O seu médico pedir-lhe-á para fazer uma análise de sangue periodicamente durante o tratamento com Competact. Isto é para verificar se o seu fígado está a funcionar normalmente. Pelo menos uma vez ao ano (mais frequentemente se for idoso ou tiver problemas renais) o seu médico irá verificar se os seus rins estão a funcionar normalmente.

Se tomar mais Competact do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos, ou se outra pessoa ou uma criança tomar o seu medicamento, fale imediatamente com um médico ou farmacêutico. O seu açúcar no sangue poderá descer abaixo do nível normal e poderá ser aumentado tomando açúcar. Recomenda-se por isso que tenha consigo pacotes de açúcar, rebuçados, biscoitos ou sumos de fruta açucarados.

Caso tenha tomado mais Competact do que deveria, poderá ocorrer acidose láctica (ver a secção “Risco de acidose láctica”).

Caso se tenha esquecido de tomar Competact

Tome Competact diariamente conforme receitado. Contudo, no caso de se esquecer de uma dose, ignore a dose esquecida e continue normalmente a tomar a dose seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Competact

Competact deve ser tomado todos os dias para funcionar adequadamente. Se parar de tomar Competact, o açúcar no seu sangue pode subir. Fale com o seu médico antes de parar de tomar este medicamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Competact pode causar um efeito indesejável muito raro (pode afetar até 1 utilizador em cada 10.000), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção “Risco de acidose láctica”). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar Competact e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais**

próximo, pois a acidose láctica pode provocar coma.

Em doentes a tomar Competact, tem sido observado com pouca frequência cancro da bexiga (pode afetar até 1 em 100 pessoas). Os sinais e sintomas incluem sangue na urina, dor ao urinar ou uma necessidade urgente em urinar. Se sentir algum destes sintomas, fale com o seu médico assim que possível.

Têm sido frequentemente notificadas fraturas ósseas (podem afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes do sexo feminino que tomam Competact e também têm sido relatados casos em doentes do sexo masculino a tomar Competact (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). Se sentir este efeito indesejável, fale com o seu médico assim que possível.

Foram notificados casos de visão turva devido a inchaço (ou fluido) na parte de trás do olho (edema macular) (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Se tiver estes sintomas pela primeira vez, informe o seu médico assim que possível. Igualmente, se já apresentar visão turva e estes sintomas se agravarem, informe o seu médico assim que possível.

Foram notificadas reações alérgicas com frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) em doentes a tomar Competact. Se apresentar uma reação alérgica grave, incluindo urticária e inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta que possa causar dificuldade em respirar ou engolir pare de tomar este medicamento e consulte o seu médico imediatamente.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram sentidos por alguns doentes que tomaram Competact:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dor de estômago
- sentir-se enjoado (náuseas)
- vómitos
- diarreia
- perda de apetite

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- inchaço localizado (edema)
- aumento de peso
- dor de cabeça
- infeções respiratórias
- perturbações da visão
- dor nas articulações
- impotência
- sangue na urina
- redução da contagem de glóbulos vermelhos (anemia)
- dormência
- perturbação do sabor

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- inflamação dos seios perinasais (sinusite)
- gases intestinais
- dificuldade em dormir (insónia)

Muito raros (pode afetar até 1 utilizador em cada 10.000)

- redução na quantidade de vitamina B₁₂ no sangue
- vermelhidão da pele
- comichão na pele
- erupção e comichão na pele (urticária)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- inflamação do fígado (hepatite).
- o fígado não funciona adequadamente (alteração nas enzimas hepáticas)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Competact

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Competact

- As substâncias ativas são pioglitazona e cloridrato de metformina. Cada comprimido contém 150 mg de pioglitazona (sob a forma de cloridrato) e 850 mg de cloridrato de metformina.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, povidona (K 30), croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 8000, talco e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de Competact e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película (comprimidos) são brancos a esbranquiçados, oblongos, convexos, gravados com ‘15 / 850’ numa das faces e ‘4833M’ na outra face.

São fornecidos em blisters de alumínio/alumínio em embalagens de 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, embalagem múltipla de 196 (2 x 98) comprimidos ou em blisters perfurados para dose unitária de alumínio/alumínio de 60 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemanha

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.