

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Competact 15 mg/850 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Die Tabletten sind weiß bis cremefarbig, länglich, mit einem Film überzogen, mit der Prägung „15 / 850“ auf einer Seite und „4833M“ auf der anderen.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Competact ist angezeigt als Zweitlinientherapie des Typ-2 Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, insbesondere Übergewichtigen Patienten, die unter einer oralen Monotherapie mit Metformin trotz der maximal verträglichen Dosen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.

Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z. B. Senkung des HbA<sub>1c</sub>). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei längerer Therapiedauer sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht (siehe Abschnitt 4.4).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR ≥ 90 ml/min)

Die empfohlene Dosierung von Competact liegt bei 30 mg Pioglitazon/Tag plus 1.700 mg Metforminhydrochlorid/Tag (diese Dosis wird erreicht mit einer Tablette Competact 15 mg/850 mg zweimal täglich).

Vor einer Umstellung auf Competact sollte eine Adjustierung der Pioglitazon-Dosis (zusätzlich zur optimalen Metformin-Dosis) erwogen werden.

Wenn es klinisch angezeigt ist, kann eine direkte Umstellung von der Metformin-Monotherapie auf Competact erwogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird und ältere Patienten zu einer verminderten Nierenfunktion neigen, sollte die Nierenfunktion bei älteren Patienten, die Competact einnehmen, regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Ärzte sollten allerdings mit der niedrigsten zur Verfügung stehenden Dosierung beginnen und diese schrittweise erhöhen, insbesondere

wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4 Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3–6 Monate, kontrolliert werden.

Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2–3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Competact erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Siehe unten stehende Tabelle.

Eingeschränkte Leberfunktion

Competact darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Competact bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser eingenommen werden. Die Einnahme von Competact mit oder unmittelbar nach der Mahlzeit kann die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Symptome reduzieren.

**4.3 Gegenanzeigen**

Competact ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV).
- Bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der medizinischen Vorgeschichte.
- Ungeklärter Makrohämaturie.

- Akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock.
- Leberfunktionsstörungen.
- Akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus.
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose).
- Diabetischem Präkoma.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min).
- Akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie:
  - Dehydratation.
  - Schwere Infektionen.
  - Schock.
- Intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.4).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Pioglitazon in einer Dreifachkombination mit anderen oralen Antidiabetika vor.

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Competact vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z.B. Antihypertonika, Diuretika und nicht-steroidale Antirheumatika [NSARs]), sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von

GFR ml/min	Metformin	Pioglitazon
60–89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3.000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Keine Dosisanpassung. Die maximale Tagesdosis beträgt 45 mg.
45–59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	
30–44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	

Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Competact beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

#### Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist daher in Situationen geboten, die eine Störung der Nierenfunktion bewirken können, z. B. bei Beginn einer blutdrucksenkenden oder diuretischen Therapie oder wenn eine Behandlung mit einem nicht-steroidalen Antirheumatikum NSAR eingeleitet wird.

#### Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz

Pioglitazon kann eine Flüssigkeitsretention hervorrufen, die zu einem Auftreten oder zu einer Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen kann. Bei Patienten, die durch das Vorhandensein mindestens eines Risikofaktors (z. B. früherer Herzinfarkt oder symptomatische koronare Herzkrankheit oder ältere Patienten) gefährdet sind, eine dekompenzierte Herzinsuffizienz zu entwickeln, sollte der Arzt die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen und die Dosis stufenweise erhöhen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme oder Ödeme hin beobachtet werden, besonders jene mit reduzierter kardialer Reserve. Nach Markteinführung wurde über Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin angewendet wurde oder bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz in der Anamnese aufwiesen. Da Insulin und Pioglitazon beide mit einer Flüssigkeitsretention assoziiert sind, kann die gleichzeitige Gabe von Insulin und Competact das Risiko eines Ödems erhöhen. Nach der Markteinführung wurden Fälle von peripheren Ödemen und Herzinsuffizienz bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Pioglitazon und nichtsteroidalen Entzündungshemmern, inklusive COX-2-Hemmern, behandelt wurden. Bei einer Verschlechterung der Herzfunktion muss Competact abgesetzt werden.

Eine kardiovaskuläre Outcome-Studie mit Pioglitazon wurde durchgeführt bei Patienten unter 75 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makro-

vaskulärer Erkrankung. Über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren wurde Pioglitazon oder Placebo zur bereits bestehenden anti-diabetischen und kardiovaskulären Therapie hinzugefügt. In dieser Studie zeigte sich eine Zunahme der Berichte über Herzinsuffizienz, was jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in der Studie führte.

#### Ältere Patienten

Die Kombination von Pioglitazon mit Insulin sollte bei älteren Patienten wegen des erhöhten Risikos einer schweren Herzinsuffizienz mit Vorsicht erwogen werden.

Im Hinblick auf altersbedingte Risiken (insbesondere Blasenkarzinom, Frakturen und Herzinsuffizienz), sollte vor als auch während der Behandlung bei älteren Patienten das Nutzen-Risiko Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

#### Blasenkrebs

Fälle von Blasenkarzinomen wurden in einer Meta-Analyse von kontrollierten klinischen Studien unter Pioglitazon häufiger berichtet (19 Fälle bei 12.506 Patienten, 0,15 %) als in den Kontrollgruppen (7 Fälle von 10.212 Patienten, 0,07 %) HR = 2,64 (95 % KI 1,11–6,31, p = 0,029). Nach Ausschluss von Patienten, die der Studienmedikation zum Zeitpunkt der Blasenkarzinom-Diagnose weniger als 1 Jahr exponiert waren, gab es 7 Fälle (0,06 %) unter Pioglitazon und 2 Fälle (0,02 %) in den Kontrollgruppen. Epidemiologische Studien deuteten ebenfalls auf ein leicht erhöhtes Risiko von Blasenkarzinomen bei Diabetes-Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden, hin, wobei nicht in allen Studien ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko festgestellt wurde.

Risikofaktoren für Blasenkarzinome sollten vor Beginn einer Pioglitazon-Behandlung beurteilt werden (zu den Risiken zählen Alter, Rauchen in der Anamnese, Exposition gegenüber einigen berufsbedingten oder chemotherapeutischen Stoffen, z. B. Cyclophosphamid oder frühere Strahlenbehandlung im Beckenbereich). Jegliche Makrohämaturie sollte vor Aufnahme einer Pioglitazon-Therapie abgeklärt werden.

Patienten sollten angehalten werden, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, wenn während der Behandlung eine Makrohämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder vermehrter Harndrang auftreten.

#### Kontrolle der Leberfunktion

Aus den Erfahrungen nach Markteinführung von Pioglitazon liegen seltene Berichte über erhöhte Leberenzymwerte und eine hepatocelluläre Dysfunktion vor (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl in sehr seltenen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde, konnte ein Kausalzusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Es wird daher empfohlen, Patienten, die mit Competact behandelt werden, einer regelmäßigen Kontrolle der Leberenzyme zu unterziehen. Die Leberenzyme sind bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Competact zu kontrollieren. Bei Patienten mit erhöhten Ausgangs-Leberenzymwerten (ALT > 2,5 × Obergrenze des Normbereichs) oder mit anderen Anzeichen einer Lebererkrankung darf eine Therapie mit Competact nicht begonnen werden.

Nach Beginn der Therapie mit Competact wird empfohlen, die Leberenzyme regelmäßig zu überprüfen, wenn dies klinisch angezeigt ist. Wenn die ALT-Spiegel bis zum 3-Fachen der Obergrenze des Normbereichs unter der Therapie mit Competact erhöht sind, sind die Leberenzymwerte so bald wie möglich erneut zu kontrollieren. Falls die ALT-Spiegel über dem 3-Fachen der Obergrenze des Normbereichs bleiben, ist die Therapie abzusetzen. Falls ein Patient Symptome entwickelt, die auf eine hepatische Dysfunktion hinweisen, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und/oder dunkler Harn, sind die Leberenzymwerte zu überprüfen. Die Entscheidung, ob die Behandlung des Patienten mit Competact fortgesetzt wird, sollte bis zum Vorliegen der Laborparameter von der klinischen Beurteilung geleitet sein. Falls ein Ikterus auftritt, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

#### Gewichtszunahme

In klinischen Studien mit Pioglitazon wurde eine dosisabhängige Gewichtszunahme beobachtet, die von Fetteinlagerungen herrühren kann und in einigen Fällen mit einer Flüssigkeitsretention verbunden ist. In einigen Fällen kann eine Gewichtszunahme Symptom einer Herzinsuffizienz sein; deshalb ist das Gewicht engmaschig zu kontrollieren.

#### Hämatologie

Als Folge einer Hämodilution trat unter der Therapie mit Pioglitazon eine geringfügige Reduktion der mittleren Hämoglobinwerte (relative Reduktion um 4 %) und des Hämatokrits (relative Reduktion um 4,1 %) auf. Ähnliche Veränderungen wurden bei vergleichenden kontrollierten Studien mit Pioglitazon bei Patienten unter Metformin (relative Reduktion des Hämoglobins um 3–4 % und des Hämatokrits um 3,6–4,1 %) beobachtet.

#### Hypoglykämien

Bei Patienten, die Pioglitazon als orale Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, besteht das Risiko einer dosisabhängigen Hypoglykämie, und eine Reduzierung der Sulfonylharnstoffdosis kann erforderlich sein.

#### Augenerkrankungen

Nach der Markteinführung wurde unter der Behandlung mit Thiazolidindionen, einschließlich Pioglitazon, über ein Auftreten oder eine Verschlechterung eines diabetischen Makulaödems mit einer Verminderung der Sehschärfe berichtet. Viele dieser Patienten berichteten von gleichzeitig auftretenden peripheren Ödemen. Es ist unklar, ob es zwischen der Einnahme von Pioglitazon und dem Auftreten von Makulaödemen einen direkten Zusammenhang gibt, aber verordnende Ärzte sollten sich der Möglichkeit eines Makulaödems bewusst sein, wenn Patienten über Störungen der Sehschärfe berichten; eine geeignete ophthalmologische Abklärung sollte in Betracht gezogen werden.

#### Operationen

Da Competact Metforminhydrochlorid enthält, muss es vor der Durchführung einer Operation unter Voll-, Spinal- oder Peridural-

anästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

#### Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravasculäre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittel-induzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Competact muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

#### Polyzystisches Ovarialsyndrom

Durch die verbesserte Insulinwirkung kann die Behandlung mit Pioglitazon bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom zum Wiedereinsetzen der Ovulation führen. Bei diesen Patientinnen besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Patientinnen sollten sich der Möglichkeit einer Schwangerschaft bewusst sein, und falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht oder diese eintritt, ist die Behandlung abzusetzen (siehe Abschnitt 4.6).

#### Weiteres

In einer zusammenfassenden Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien zeigte sich eine erhöhte Inzidenz von Knochenbrüchen bei Frauen (siehe Abschnitt 4.8).

Die errechnete Fraktur-Inzidenz betrug 1,9 Frakturen pro 100 Patientennjahre bei den mit Pioglitazon behandelten Frauen und 1,1 Frakturen pro 100 Patientennjahre bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergibt sich ein erhöhtes zusätzliches Frakturrisiko von 0,8 Frakturen pro 100 Patientennjahre bei Frauen unter Pioglitazon.

Manche epidemiologischen Studien wiesen auf ein ähnlich erhöhtes Frakturrisiko bei Männern und Frauen hin.

Bei Patienten unter Langzeittherapie mit Pioglitazon sollte das Frakturrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cytochrom P450 2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder Induktoren (z. B. Rifampicin) sollte Pioglitazon mit Vorsicht angewendet werden. Die Blutzuckereinstellung sollte engmaschig kontrolliert werden. Eine Anpassung der Dosierung von Pioglitazon innerhalb der Dosierungsempfehlung oder eine Änderung der Diabetesbehandlung sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine eigenen Interaktionsstudien mit Competact durchgeführt. Die folgenden Angaben entsprechen dem Stand der Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen (Pioglitazon und Metformin).

##### Metformin

##### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

##### Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

##### Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Competact muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Competact ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Kationische Arzneimittel, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin interagieren, indem sie um das gemeinsame renale tubuläre Transportsystem konkurrieren. Eine mit sieben gesunden Probanden durchgeführte Studie zeigte, dass Cimetidin bei zweimaliger täglicher Gabe von je 400 mg die systemische Exposition von Metformin als AUC um 50 % und  $C_{max}$  um 81 % erhöhte. Deshalb sollte eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers, eine Dosisanpassung gemäß den Dosierungsempfehlungen und eine Änderung der antidiabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig kationische Arzneimittel angewendet werden, die über die tubuläre Sekretion der Niere ausgeschieden werden.

##### Pioglitazon

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) resultierte in einer Erhöhung der AUC von Pioglitazon um das 3-Fache. Wegen des möglicherweise erhöhten Risikos dosisabhängiger unerwünschter Ereignisse kann eine Verringerung der Pioglitazondosierung erforderlich sein, wenn Gemfibrozil gleichzeitig verabreicht wird. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Rifampicin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) resultierte in einer Senkung

der AUC von Pioglitazon um 54 %. Eine Erhöhung der Pioglitazondosierung bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin kann erforderlich sein. Eine engmaschige Blutzuckerkontrolle sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Glucocorticoide (systemisch und lokal gegeben), Beta-2-Sympathomimetika und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte informiert und der Blutzuckerspiegel häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn einer solchen Behandlung. Falls erforderlich, muss die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während der Behandlung und nach Beendigung der Therapie mit dem anderen Arzneimittel angepasst werden.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, muss die Dosis des antidiabetischen Arzneimittels während und nach Beendigung der Therapie mit einem solchen Arzneimittel angepasst werden.

Studien zur Untersuchung der Wechselwirkungen haben gezeigt, dass Pioglitazon keine relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. In Humanstudien fanden sich keinerlei Hinweise auf eine Induktion des hauptsächlich induzierbaren Cytochroms P450, 1A, 2C8/9 und 3A4. *In vitro*-Studien zeigten keine Hemmung von Cytochrom P450-Subtypen. Wechselwirkungen mit Stoffen, die von diesen Enzymen metabolisiert werden, z. B. orale Kontrazeptiva, Cyclosporin, Calciumkanalblocker und HMG-CoA-Reduktasehemmer sind nicht zu erwarten.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Für Competact liegen keine präklinischen oder klinischen Daten zur Exposition in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit vor.

##### Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Competact bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Falls eine Patientin eine Schwangerschaft wünscht, ist die Behandlung mit Competact abzusetzen.

##### Schwangerschaft

##### Mit Pioglitazon verbundene Risiken

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Pioglitazon bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Effekte gezeigt, jedoch wurde eine Fetotoxizität nachgewiesen, die durch die pharmakologische Wirkung bedingt ist (siehe Abschnitt 5.3).

##### Mit Metformin verbundene Risiken

Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Wirkungen gezeigt. Auch in kleinen klinischen Studien konnten keine fehlbildenden Effekte nachgewiesen werden.

Competact darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei eingetretener Schwangerschaft ist die Behandlung mit Competact zu beenden.

Stillzeit

Sowohl Pioglitazon als auch Metformin wurden in der Milch säugender Ratten nachgewiesen. Es ist nicht bekannt, ob es beim Stillen zu einer Arzneimittelexposition des Säuglings kommt. Daher darf Competact bei Frauen in der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

In tiereperimentellen Studien mit Pioglitazon zur Fertilität zeigten sich keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Befruchtung oder den Fruchtbarkeitsindex.

Die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Ratten wurde von Metformin nicht beeinträchtigt, wenn Dosen von 600 mg/kg/Tag verabreicht wurden, was, basierend auf dem Vergleich der Körperoberflächen, etwa dem Dreifachen der empfohlenen täglichen Maximaldosis beim Menschen entspricht.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Competact hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch sollten Patienten, bei denen Sehstörungen auftreten, vorsichtig sein beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sowohl mit Competact Tabletten, als auch mit der freien Kombination von Pioglitazon und Metformin wurden klinische Studien durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Zu Beginn der Behandlung können Bauchschmerzen, Diarrhoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Diese Reaktionen sind sehr häufig aber verschwinden in den meisten Fällen spontan wieder. Laktatazidose ist eine ernste Nebenwirkung, die sehr selten (< 1/10.000) auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4) und andere Reaktionen wie Knochenbrüche, Gewichtszunahme und Ödeme können häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Doppelblindstudien und nach Markteinführung berichtet wurden, sind im Folgenden gemäß MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Auftreten und nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle.

Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkungen		
	Pioglitazon	Metformin	Competact
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			
Infektion der oberen Atemwege	häufig		häufig
Sinusitis	gelegentlich		gelegentlich
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>			
Blasenkrebs	gelegentlich		gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			
Anämie			häufig
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen <sup>1</sup>	nicht bekannt		nicht bekannt
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			
Verminderung der Vitamin B <sub>12</sub> -Resorption <sup>2</sup>		sehr selten	sehr selten
Laktatazidose		sehr selten	sehr selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>			
Hypästhesie	häufig		häufig
Schlaflosigkeit	gelegentlich		gelegentlich
Kopfschmerzen			häufig
Geschmacksstörungen		häufig	häufig
<b>Augenerkrankungen</b>			
Sehstörungen <sup>3</sup>	häufig		häufig
Makulaödem	nicht bekannt		nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts<sup>4</sup></b>			
Bauchschmerzen		sehr häufig	sehr häufig
Diarrhoe		sehr häufig	sehr häufig
Flatulenz			gelegentlich
Appetitverlust		sehr häufig	sehr häufig
Übelkeit		sehr häufig	sehr häufig
Erbrechen		sehr häufig	sehr häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			
Hepatitis <sup>5</sup>		nicht bekannt	nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			
Erythem		sehr selten	sehr selten
Juckreiz		sehr selten	sehr selten
Urtikaria		sehr selten	sehr selten
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			
Knochenbrüche <sup>6</sup>	häufig		häufig
Arthralgie			häufig
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			
Hämaturie			häufig
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			
erektiler Dysfunktion			häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			
Ödeme <sup>7</sup>			häufig
<b>Untersuchungen</b>			
Gewichtszunahme <sup>8</sup>	häufig		häufig
Anstieg der Alaninaminotransferase <sup>9</sup>	nicht bekannt		nicht bekannt
Leberwertveränderungen <sup>5</sup>		nicht bekannt	nicht bekannt

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

<sup>1</sup> Nach der Markteinführung wurden bei mit Pioglitazon behandelten Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen beinhalten Anaphylaxie, Angioödem und Urtikaria.

<sup>2</sup> Eine Langzeitbehandlung mit Metformin wurde mit einer Verminderung der

Vitamin B<sub>12</sub>-Resorption mit Senkung der Serumspiegel assoziiert. Wenn ein Patient eine megaloblastäre Anämie aufweist, wird empfohlen, eine derartige Ursache in Betracht zu ziehen.

<sup>3</sup> Sehstörungen wurden überwiegend im Frühstadium der Behandlung berichtet und sind eine Folge der Veränderungen der Blutzuckerwerte. Diese führen zu

einer vorübergehenden Veränderung des Turgors und des Brechungsindex der Linse.

- 4 Gastrointestinale Beschwerden treten meistens zu Beginn der Therapie auf und gehen in den meisten Fällen spontan zurück.
- 5 In Einzelfällen: Abnormalitäten der Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin abklingt.
- 6 Es wurde eine zusammenfassende Analyse von Nebenwirkungsmeldungen hinsichtlich Knochenbrüchen aus randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahre mit mehr als 8.100 Patienten in den mit Pioglitazon behandelten Gruppen und über 7.400 Patienten in den mit Vergleichsmedikation behandelten Gruppen durchgeführt. Bei Frauen, die Pioglitazon einnahmen, wurde eine höhere Frakturrate (2,6%) beobachtet, verglichen mit 1,7% bei Frauen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,3% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 1,5% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation). In der über einen Zeitraum von 3,5 Jahre laufenden PROactive Studie traten Frakturen bei 44/870 (5,1%; 1,0 Frakturen pro 100 Patientenjahre) der mit Pioglitazon behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 23/905 (2,5%; 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre) bei Patientinnen, die mit einer Vergleichsmedikation behandelt wurden. Daraus ergab sich ein zusätzliches Frakturrisiko von 0,5 Frakturen pro 100 Patientenjahre bei Frauen unter Pioglitazon. Bei Männern wurde unter Therapie mit Pioglitazon keine erhöhte Frakturrate ermittelt (1,7% bei Männern, die mit Pioglitazon behandelt wurden versus 2,1% bei Einnahme einer Vergleichsmedikation). Nach der Markteinführung wurden Knochenbrüche sowohl bei männlichen als auch weiblichen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
- 7 In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation traten Ödeme bei 6,3% der Patienten auf, die mit Metformin und Pioglitazon behandelt wurden, wohingegen die zusätzliche Gabe von Sulfonylharnstoff zu einer Metforminbehandlung bei 2,2% der Patienten zum Auftreten von Ödemen führte. Die Ödeme waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt und machten für gewöhnlich keinen Therapieabbruch erforderlich.
- 8 In kontrollierten Studien versus Vergleichsmedikation betrug die mittlere Gewichtszunahme innerhalb eines Jahres unter Pioglitazon als Monotherapie 2–3 kg. In Kombinationsstudien führte die Gabe von Pioglitazon zusätzlich zu Metformin zu einer mittleren Gewichtszunahme von 1,5 kg innerhalb eines Jahres.
- 9 In klinischen Studien mit Pioglitazon traten ALT-Anstiege über das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hinaus gleich häufig auf wie unter Placebo, jedoch seltener als in Vergleichsgruppen unter Metformin oder Sulfonylharnstoff.

Die mittleren Leberenzymwerte nahmen unter Behandlung mit Pioglitazon ab. Seltene Fälle erhöhter Leberenzymwerte und hepatozellulärer Dysfunktion sind nach Markteinführung aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien war die Häufigkeit von Berichten über Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Pioglitazon gleich der in den Placebo-, Metformin- und Sulfonylharnstoff-Behandlungsgruppen, aber erhöht bei Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Insulin. In einer Outcome-Studie bei Patienten mit vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung war die Häufigkeit einer schweren Herzinsuffizienz unter Pioglitazon um 1,6% höher als unter Placebo, wenn diese zusätzlich zu einer Therapie gegeben wurde, die Insulin beinhaltete. Dies führte jedoch nicht zu einer Zunahme der Mortalität in dieser Studie. Bei Patienten, die Pioglitazon und Insulin in dieser Studie erhalten haben, wurde ein höherer Prozentsatz von Patienten mit Herzinsuffizienz in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahren im Vergleich zu unter 65-Jährigen beobachtet (9,7% verglichen mit 4,0%). Bei Patienten unter Insulinbehandlung ohne Pioglitazon war die Inzidenz für Herzinsuffizienz 8,2% bei Patienten  $\geq 65$  Jahren, verglichen mit 4,0% bei Patienten unter 65 Jahren. Seit der Markteinführung wurde unter Pioglitazon über Herzinsuffizienz berichtet. Diese Berichte waren häufiger, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin oder bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

In klinischen Studien haben Patienten Pioglitazon in einer höheren als der empfohlenen Höchstdosis von 45 mg täglich eingenommen. Bei Einnahme der berichteten Höchstdosis von 120 mg/Tag über vier Tage, anschließend 180 mg/Tag über sieben Tage traten keine Symptome auf.

Durch eine hohe Überdosis von Metformin (bzw. bei gegebenem Laktatazidose-Risiko) kann es zu einer Laktatazidose kommen, die ein medizinischer Notfall ist und eine Behandlung in einem Krankenhaus erfordert.

Die effektivste Maßnahme zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD05.

In Competact sind zwei Antidiabetika mit einander ergänzenden Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus miteinander kombiniert: das zur Klasse der Thiazolidindione gehörende Pioglitazon und das zur Klasse der Biguanide gehörende Metforminhydrochlorid. Thiazolidindione wirken primär über die Verringerung der Insulin-Resistenz, Biguanide über die Senkung der endogenen hepatischen Glucosebildung.

##### Kombination von Pioglitazon und Metformin

Die zweimal tägliche Gabe der Tablette mit einer Fixkombination von Pioglitazon 15 mg/850 mg Metformin (N = 201), Pioglitazon 15 mg zweimal täglich (N = 189), und Metformin 850 mg zweimal täglich (N = 210) wurden bei Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und einem mittleren Baseline HbA<sub>1c</sub> Wert von 9,5% in einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie untersucht. Die ursprünglichen antidiabetischen Arzneimittel wurden 12 Wochen vor Messung der Baseline abgesetzt. Nach 24-wöchiger Behandlung war der primäre Endpunkt, die mittlere Änderung des HbA<sub>1c</sub> von Baseline  $-1,83\%$  in der Gruppe, die mit der Fixkombination behandelt wurde, im Vergleich zu  $-0,96\%$  in der Pioglitazon- ( $p < 0.0001$ ) und  $-0,99\%$  in der Metformin-Gruppe ( $p < 0.0001$ ).

Das in dieser Studie beobachtete Sicherheitsprofil spiegelte die bekannten unerwünschten Wirkungen der einzelnen Arzneimittel wider und deutete auf keine neuen Sicherheitsaspekte hin.

##### Pioglitazon

Die Wirkungen von Pioglitazon werden wahrscheinlich über eine Verringerung der Insulinresistenz vermittelt. Pioglitazon scheint über eine Aktivierung spezifischer Kernrezeptoren (Peroxisome Proliferator activated Receptor- $\gamma$ ) zu wirken, was im Tiermodell zu einer erhöhten Insulinsensitivität von Leber-, Fett- und Skelettmuskelzellen führt. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pioglitazon die Glucoseproduktion in der Leber reduziert und die periphere Glucoseverwertung im Falle einer Insulinresistenz steigert.

Die Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerkontrolle von Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 wird verbessert. Diese verbesserte Blutzuckerkontrolle geht mit einer Senkung sowohl der Nüchtern- als auch der postprandialen Plasma-Insulinkonzentrationen einher. Eine klinische Studie mit Pioglitazon versus Gliclazid als Monotherapie wurde über zwei Jahre fortgeführt, um die Zeit bis zum Nachlassen des therapeutischen Effektes zu untersuchen (definiert als HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8,0\%$  nach den ersten 6 Behandlungsmonaten). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte unter Gliclazid eine kürzere Zeitperiode bis zum Nachlassen der Wirksamkeit als unter Pioglitazon. Zum Zeitpunkt nach zwei

Jahren nach Beginn der Therapie konnte eine Blutzuckerkontrolle (definiert als  $HbA_{1c} < 8,0\%$ ) durch Pioglitazon bei 69 % der behandelten Patienten (gegenüber 50 % der Patienten unter Gliclazid) aufrechterhalten werden. In einer Studie über zwei Jahre wurden die Effekte einer Kombinationstherapie von Metformin mit jeweils Pioglitazon oder Gliclazid untersucht. Die glykämische Kontrolle, gemessen als mittlere Änderung im Vergleich zu den  $HbA_{1c}$ -Ausgangswerten, war nach einem Jahr zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Während des zweiten Behandlungsjahres verschlechterten sich die  $HbA_{1c}$ -Werte unter Pioglitazon in geringerem Maße als unter Gliclazid.

In einer placebokontrollierten Studie wurden Patienten, deren Blutzucker trotz dreimonatiger Optimierungsphase mit Insulin unzureichend eingestellt war, in eine 12-monatige Behandlung mit Pioglitazon oder Placebo randomisiert. Bei Patienten unter Pioglitazon reduzierte sich der mittlere  $HbA_{1c}$ -Wert um 0,45 % verglichen mit den Patienten, die weiterhin nur Insulin erhielten; eine Reduzierung der Insulindosierung in der mit Pioglitazon behandelten Gruppe wurde beobachtet.

Die HOMA-Analyse zeigt, dass Pioglitazon sowohl die Betazellfunktion verbessert als auch die Insulinsensitivität erhöht. Klinische Studien über zwei Jahre haben die Aufrechterhaltung dieser Wirkung belegt.

In klinischen Studien über ein Jahr zeigte sich unter Pioglitazon durchgängig eine statistisch signifikante Abnahme des Albumin/Kreatinin-Quotienten im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Die Wirkung von Pioglitazon (Monotherapie mit 45 mg versus Placebo) wurde in einer kleinen, auf 18 Wochen ausgelegten Studie an Typ-2 Diabetikern geprüft. Die Einnahme von Pioglitazon war mit einer signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Dabei nahm das viszerale Fettgewebe signifikant ab, während sich die Masse an extra-abdominalem Fettgewebe vergrößerte. Vergleichbare Veränderungen der Körperfettverteilung unter Pioglitazon gingen mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität einher. In den meisten klinischen Studien wurden im Vergleich zu Placebo eine Reduktion der Gesamtplasma-Triglyceride und der freien Fettsäuren und ein Anstieg der HDL-Cholesterinpiegel sowie ein geringfügiger, jedoch klinisch nicht signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinpiegel beobachtet. In klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren reduzierte Pioglitazon im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Gliclazid die Gesamtplasmatriglyceride und die freien Fettsäuren und erhöhte die HDL-Cholesterinpiegel. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Pioglitazon kein statistisch signifikanter Anstieg der LDL-Cholesterinpiegel festgestellt, während unter Metformin und Gliclazid verminderte Werte beobachtet wurden. In einer Studie über 20 Wochen reduzierte Pioglitazon nicht nur die Nüchtern-Triglyceride, sondern verbesserte darüber hinaus auch die postprandial erhöhten Triglyceridspiegel, dies sowohl über einen Effekt auf die Triglycerid-Absorption als auch auf die hepatische Triglycerid-Synthese. Diese Wirkungen waren unabhängig von den Piogli-

tazon-Effekten auf den Blutzuckerspiegel und waren im Vergleich zu Glibenclamid statistisch signifikant stärker ausgeprägt.

In der PROactive-Studie, einer kardiovaskulären Outcome-Studie, wurden 5.238 Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus und vorbestehender fortgeschrittener makrovaskulärer Erkrankung in Gruppen randomisiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren zusätzlich zur bereits bestehenden antidiabetischen und kardiovaskulären Therapie entweder Pioglitazon oder Placebo erhielten. Die Studienpopulation hatte ein Durchschnittsalter von 62 Jahren; die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 9,5 Jahre. Annähernd ein Drittel der Patienten erhielt Insulin in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten bei den Patienten ein oder mehrere der folgenden Ereignisse aufgetreten sein: Myokardinfarkt, Schlaganfall, perkutane kardiale Intervention oder koronararterieller Bypass, akutes Koronarsyndrom, koronare Herzkrankheit oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Fast die Hälfte der Patienten hatte bereits einen Myokardinfarkt und annähernd 20 % einen Schlaganfall erlitten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation wies in der Anamnese mindestens zwei der kardiovaskulären Einschlusskriterien auf. Fast alle Patienten (95 %) erhielten kardiovaskuläre Arzneimittel (Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Calciumantagonisten, Nitrate, Diuretika, Acetylsalicylsäure, Statine, Fibrate).

Obwohl die Studie das Ziel hinsichtlich ihres primären Endpunktes verfehlte, welcher eine Kombination aus der Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, Beinamputation oberhalb des Knöchels, koronarer Revaskularisation und Revaskularisation der Beinarterien darstellte, legen die Ergebnisse nahe, dass mit der Einnahme von Pioglitazon keine kardiovaskulären Langzeitriskien verbunden sind. Die Häufigkeiten von Ödemen, Gewichtszunahme und Herzinsuffizienz waren jedoch erhöht. Es wurde kein Anstieg der Mortalität aufgrund einer Herzinsuffizienz beobachtet.

#### Metformin

Metformin ist ein Biguanid mit antihyperglykämischer Wirkung und senkt sowohl die basale als auch die postprandiale Plasmaglukose. Es stimuliert die Insulin-Sekretion nicht und induziert daher auch keine Hypoglykämie.

Metformin kann über drei Mechanismen wirken:

- Durch Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion durch Hemmung der Gluconeogenese und Glykogenolyse.
- Durch moderate Steigerung der Insulinsensitivität im Muskelgewebe, dadurch Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -utilisation.
- Durch Verzögerung der intestinalen Glucoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch Beeinflussung der Glykogensynthetase. Metformin erhöht die Transportkapazität spezifischer Membran-Glucose-Transporter (GLUT-1 und GLUT-4).

Beim Menschen besitzt Metformin unabhängig von seiner Wirkung auf die Glykämie eine günstige Wirkung auf den Lipidstoffwechsel. Dies wurde in kontrollierten mittel- und langfristigen klinischen Studien mit therapeutischen Dosen nachgewiesen: Metformin senkt den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel sowie den Triglyceridspiegel.

Die prospektive randomisierte Studie (UKPDS) lieferte den Langzeitbeleg für die intensive Blutzuckerkontrolle bei Typ-2 Diabetes mellitus. Die Analyse der Ergebnisse bei übergewichtigen Patienten, die nach Versagen rein diätetischer Maßnahmen mit Metformin behandelt wurden, zeigte:

- Eine signifikante Senkung des absoluten Risikos jeglicher diabetesbezogener Komplikationen in der Metformin-Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) im Vergleich zu Diät alleine (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p = 0,0023$ , sowie im Vergleich zu den Gruppen mit kombinierter Monotherapie mit Sulfonylharnstoff und Insulin (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) ( $p = 0,0034$ ).
- Eine signifikante Senkung des absoluten Risikos der diabetesbezogenen Mortalität: Metformin: 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine: 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre  $p = 0,017$ .
- Eine signifikante Senkung des absoluten Gesamtmortalitätsrisikos: Metformin: 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber Diät alleine: 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p = 0,011$ ) und gegenüber den kombinierten Sulfonylharnstoff/Insulin-Monotherapie-Gruppen (18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p = 0,021$ )).
- Eine signifikante Senkung des absoluten Myokardinfarktrisikos: Metformin: 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät alleine: 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p = 0,01$ ).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Competact eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2 Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Competact

Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden haben gezeigt, dass Competact mit einer Gabe von Pioglitazon und Metformin in Form von separaten Tabletten bioäquivalent ist.

Die Einnahme einer Mahlzeit hatte bei gesunden Probanden, die Competact eingenommen hatten, keinen Einfluss auf die AUC und  $C_{max}$  von Pioglitazon. AUC und  $C_{max}$  von Metformin wurden jedoch bei postprandialer Einnahme auf jeweils 13 % bzw. 28 % gesenkt.  $T_{max}$  wurde durch die Nahrungsaufnahme bei Pioglitazon um annähernd 1,9 Stunden, bei Metformin um annähernd 0,8 Stunden verzögert.

Die folgenden Angaben entsprechen den pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen in Competact enthaltenen Wirkstoffe.

Pioglitazon

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Pioglitazon schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentrationen an unverändertem Pioglitazon im Plasma in der Regel 2 Stunden nach Anwendung erreicht werden. Proportionale Anstiege der Plasmakonzentration wurden für Dosierungen im Bereich von 2–60 mg beobachtet. Der Steady-State wird 4–7 Tage nach Beginn der Einnahme erreicht. Eine wiederholte Anwendung führt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten. Die Resorption wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die absolute Bioverfügbarkeit ist > 80 %.

Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen beim Menschen beträgt 0,25 l/kg.

Pioglitazon und alle aktiven Metaboliten liegen überwiegend an Plasmaproteine gebunden vor (> 99 %).

Biotransformation

Pioglitazon wird in der Leber durch Hydroxylierung der aliphatischen Methylengruppen umfassend metabolisiert. Dies geschieht hauptsächlich über das Cytochrom P450 2C8, jedoch können andere Isoformen zusätzlich in geringerem Maße beteiligt sein. Drei der sechs identifizierten Metaboliten sind aktiv (M-II, M-III und M-IV). Wenn Aktivität, Konzentration und Proteinbindung berücksichtigt werden, tragen Pioglitazon und der Metabolit M-III gleichermaßen zur Wirksamkeit bei. Auf dieser Basis entspricht der Beitrag von M-IV zur Wirksamkeit in etwa dem Dreifachen der Wirksamkeit von Pioglitazon, wohingegen die relative Wirksamkeit von M-II minimal ausgeprägt ist.

In Studien *in vitro* konnten keinerlei Hinweise auf eine Hemmung eines Subtyps von Cytochrom P450 durch Pioglitazon gefunden werden. Die wichtigsten induzierbaren P450 Isoenzyme beim Menschen, 1A, 2C8/9 und 3A4, werden nicht induziert.

In Interaktionsstudien konnte nachgewiesen werden, dass Pioglitazon keinen relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Digoxin, Warfarin, Phenprocoumon und Metformin ausübt. Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon mit Gemfibrozil (einem Cytochrom P450 2C8-Inhibitor) oder mit Rifampizin (einem Cytochrom P450 2C8-Induktor) erhöht bzw. senkt die Plasmakonzentration von Pioglitazon (siehe Abschnitt 4.5).

Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Pioglitazon beim Menschen wurde der Marker hauptsächlich im Fäzes (55 %) und zu einem geringeren Ausmaß im Harn (45 %) wiedergefunden. Bei Tieren lässt sich nur eine geringe Menge von unverändertem Pioglitazon im Harn oder Fäzes nachweisen. Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Pioglitazon beträgt beim Menschen 5 bis 6 Stunden, und die der gesamten aktiven Metaboliten liegt bei 16 bis 23 Stunden.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik im Steady-State ist bei Patienten über 65 Jahre und älter und jungen Patienten vergleichbar.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Plasmakonzentrationen von Pioglitazon und seinen Metaboliten sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion niedriger als bei gesunden Probanden, wobei sich die Raten der oralen Clearance der Muttersubstanz aber ähneln. Die Konzentration von freiem (ungebundenem) Pioglitazon bleibt somit unverändert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Gesamtkonzentration von Pioglitazon im Plasma bleibt unverändert, aber das Verteilungsvolumen nimmt zu. Die intrinsische Clearance ist daher verringert, was zu einer größeren ungebundenen Fraktion von Pioglitazon führt.

Metformin

Resorption

Nach der oralen Gabe von Metformin wird  $t_{max}$  in 2,5 h erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer Tablette mit 500 mg Metformin liegt bei gesunden Probanden bei ca. 50 bis 60 %. Nach oraler Gabe betrug die in den Fäzes wiedergefundene, nicht resorbierte Fraktion 20 bis 30 %.

Die Metformin-Resorption ist nach oraler Gabe saturierbar und unvollständig. Es wird eine nicht-lineare Pharmakokinetik der Metformin-Resorption angenommen. Bei den gebräuchlichen Metformin-Dosen und Dosierungsschemata werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 h erreicht und liegen im Allgemeinen unter 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überschritten die maximalen Metformin-Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) selbst nach der Maximaldosis nicht den Wert von 4 µg/ml.

Die Resorption von Metformin wird durch die Einnahme einer Mahlzeit verringert und geringfügig verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg wurden eine um 40 % niedrigere maximale Plasmakonzentration, eine Verringerung der AUC um 25 % und eine Verzögerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration um 35 min beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Verringerung ist nicht bekannt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung ist zu vernachlässigen. Metformin verteilt sich in Erythrozyten. Die Maximalkonzentration im Blut ist niedriger als im Plasma und wird ungefähr zeitgleich erreicht. Die Erythrozyten stellen höchstwahrscheinlich ein zweites Verteilungskompartiment dar. Das mittlere  $V_d$  liegt zwischen 63 und 276 l.

Biotransformation

Metformin wird unverändert im Harn ausgeschieden. Beim Menschen wurden keine Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die renale Clearance von Metformin von > 400 ml/min weist auf eine Elimination durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion hin. Nach oraler Gabe beträgt die offensichtliche terminale Eliminationshalbwertszeit ca. 6,5 h. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Clearance proportional zu der des Kreatinins herabgesetzt, so dass es zu einer längeren Eliminationshalbwertszeit und somit zu erhöhten Metformin-Konzentrationen im Plasma kommt.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Mit der in Competact enthaltenen Kombination an Stoffen wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt. Die folgenden Daten sind Ergebnisse von Studien, die mit Pioglitazon bzw. Metformin jeweils einzeln durchgeführt wurden.

Pioglitazon

In toxikologischen Studien trat bei Mäusen, Ratten, Hunden und Affen übereinstimmend nach wiederholter Gabe Plasmavolumen-Vergrößerung mit Hämodilution, Anämie und reversibler exzentrischer Herzhypertrophie auf. Zusätzlich wurden vermehrte Fettablagerungen und Infiltrationen beobachtet. Bei Plasmakonzentrationen, die dem 4-Fachen und weniger des Plasmaspiegels bei klinischer Anwendung entsprechen, wurden diese Befunde bei allen Spezies gefunden. In Tierstudien mit Pioglitazon traten fötale Wachstumsverzögerungen auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit Pioglitazon die in der Gestation entstehende Hyperinsulinämie und erhöhte Insulinresistenz des Muttertieres vermindert und dadurch die Verfügbarkeit der metabolischen Substrate für das fötale Wachstum verringert wird.

Pioglitazon zeigte in einer umfangreichen Serie von *In vivo*- und *In vitro*-Studien kein genotoxisches Potential. In Langzeitstudien bis zu 2 Jahren wurden bei der Ratte erhöhte Inzidenzen von Hyperplasien (bei männlichen und weiblichen Ratten) und Tumoren (bei männlichen Ratten) des Harnblasenepithels induziert.

Die Bildung bzw. das Vorhandensein von Harnsteinen mit nachfolgender Reizung und Hyperplasie wurde als Grundlage für die beobachtete karzinogene Reaktion bei männlichen Ratten angesehen. Eine 24-monatige mechanistische Studie an männlichen Ratten zeigte, dass die Verabreichung von Pioglitazon zu einer erhöhten Inzidenz von hyperplastischen Veränderungen in der Blase führte. Eine durch Diät herbeigeführte Ansäuerung verringerte die Inzidenz von Tumoren signifikant, beseitigte sie jedoch nicht. Das Vorhandensein von Mikrokristallen verschlimmerte die hyperplastische Reaktion, wurde aber nicht als primäre Ursache für die hyperplastischen Veränderungen angesehen. Eine Relevanz der karzinogenen Befunde, die bei männlichen Ratten auftraten, kann für den Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Bei Mäusen beiderlei Geschlechts traten keine Tumoren auf. Hyperplasien der Harnblase wurden bei Hunden und Affen, die bis zu 12 Monate mit Pioglitazon behandelt wurden, nicht beobachtet.

In einem Tiermodell der familiären adenomatösen Polyposis (FAP) führte die Behandlung mit zwei anderen Thiazolidindionen zu einer erhöhten Häufigkeit von Kolontumoren. Die Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen

die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Povidon (K 30)  
 Croscarmellose-Natrium  
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug  
 Hypromellose  
 Macrogol (8000)  
 Talkum  
 Titandioxid (E 171)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:  
 Packungen mit 56, 112.  
 Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
 Ziegelhof 24  
 17489 Greifswald  
 Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 28/07/2006  
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25/04/2016

**10. STAND DER INFORMATION**

08/2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt