

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Competact 15 mg/850 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 15 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés sont blancs à blanc cassé, ovales, pelliculés, marqués '15 / 850' sur une face et '4833M' sur l'autre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Competact est indiqué chez l'adulte en seconde intention dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale, qui est insuffisamment équilibré par la metformine seule à dose maximale tolérée.

Les patients doivent être réexaminés 3 à 6 mois après l'initiation du traitement avec la pioglitazone, afin d'évaluer l'adéquation de la réponse au traitement (réduction de l'HbA<sub>1c</sub>). Pour les patients qui ne montrent pas une réponse adéquate, le traitement avec la pioglitazone doit être arrêté. Au vu des risques potentiels d'un traitement prolongé, les prescripteurs doivent confirmer lors des visites de routine ultérieures que le bénéfice de la pioglitazone est maintenu (voir rubrique 4.4).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

#### Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG $\geq$ 90 ml/min)

La dose recommandée de Competact est de 30 mg/jour de pioglitazone plus 1700 mg/jour de chlorhydrate de metformine (soit un comprimé de Competact 15 mg/850 mg, administré deux fois par jour).

Une adaptation de la dose de pioglitazone (en association à la dose optimale de metformine) devra être envisagée avant de passer à Competact.

La substitution directe de la metformine en monothérapie par Competact pourra être envisagée en fonction de la situation clinique.

#### Populations particulières

##### Sujet âgé

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein et compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire chez le sujet âgé traité par Competact (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les médecins doivent débiter le traitement avec la plus petite dose disponible et augmenter la dose progressivement, en particulier quand la pioglitazone est utilisée en association avec l'insuline (voir section 4.4 Rétention hydrique et insuffisance cardiaque).

#### *Insuffisance rénale*

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Competact n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG mL/min	Metformine	Pioglitazone
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	Pas d'adaptation posologique. La dose journalière maximale est de 45 mg.
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	
< 30	La metformine est contre-indiquée	

#### *Insuffisance hépatique*

Competact ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Competact chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. La prise de Competact au cours ou en fin de repas peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise de metformine.

### **4.3 Contre-indications**

L'administration de Competact est contre-indiquée chez les patients ayant:

- une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV de la NYHA)
- cancer de la vessie ou antécédents de cancer de la vessie
- hématurie macroscopique non explorée
- une maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que: insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc

- une insuffisance hépatique
- une intoxication alcoolique aiguë, un alcoolisme
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique)
- un pré-coma diabétique
- insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
- une affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale, telle que:
  - déshydratation
  - infection grave
  - choc
- administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4)
- en cas d'allaitement (voir rubrique 4.6)

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il n'existe pas d'expérience clinique de l'administration de la pioglitazone en triple association avec d'autres antidiabétiques oraux.

##### Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), Competact doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de Competact et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

##### *Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée :*

Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue telle que le syndrome d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant conduire à une aggravation de la maladie.

En cas de signes et symptômes évocateurs du syndrome MELAS ou du MIDD après la prise de metformine, le traitement par la metformine doit être interrompu immédiatement et un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement.

##### Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3). Chez le sujet âgé, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

#### Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

La pioglitazone peut provoquer une rétention hydrique susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution vers une insuffisance cardiaque. Chez des patients présentant au moins un facteur de risque de développer une insuffisance cardiaque, (par ex. antécédent d'infarctus du myocarde, maladie coronaire symptomatique ou chez les sujets âgés) les médecins doivent initier la pioglitazone à la plus faible dose disponible et l'augmenter graduellement. Il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids ou d'œdème en particulier chez les patients ayant une réserve cardiaque réduite. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés, après commercialisation, lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. L'insuline et la pioglitazone étant toutes deux associées à une rétention hydrique, l'administration concomitante d'insuline et de Competact peut augmenter le risque d'œdème. Des cas d'œdème périphérique et d'insuffisance cardiaque ont également été observés, après commercialisation, chez des patients utilisant de façon concomitante la pioglitazone et des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs COX-2 sélectifs. Competact doit être arrêté en cas de dégradation de l'état cardiaque.

Une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire avec la pioglitazone a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 de moins de 75 ans, avec une atteinte macrovasculaire majeure préexistante. La pioglitazone ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour une durée allant jusqu'à 3,5 ans. Cette étude a montré une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque rapportés, cependant sans augmentation de la mortalité.

#### Sujet âgé

L'association avec l'insuline doit être considérée avec prudence chez les sujets âgés en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque sévère.

Au vu des risques liés à l'âge (en particulier cancer de la vessie, fractures et insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec attention à la fois avant et pendant le traitement chez les sujets âgés.

#### Cancer de la vessie

Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, des cas de cancer de la vessie ont été rapportés plus fréquemment avec la pioglitazone (19 cas pour 12 506 patients, 0,15%) que dans les groupes témoins (7 cas pour 10 212 patients, 0,07%) Risque Relatif (RR) = 2,64 (IC 95%, 1.11 - 6.31, p = 0,029). Après exclusion des patients chez lesquels l'exposition au médicament étudié a été inférieure à un an lors du diagnostic de cancer de la vessie, il y a eu 7 cas (0,06%) pour le groupe pioglitazone et 2 cas (0,02%) pour le groupe témoin. Les études épidémiologiques ont également suggéré un risque légèrement accru de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone, même si les études n'ont pas toutes identifié une augmentation statistiquement significative du risque.

Les facteurs de risque de cancer de la vessie doivent être évalués avant d'initier le traitement avec la pioglitazone (ces risques comprennent l'âge, les antécédents de tabagisme, l'exposition à certains agents professionnels ou de chimiothérapie, par exemple cyclophosphamide ou une radiothérapie antérieure dans la région pelvienne). Toute hématurie macroscopique doit être explorée avant de débuter le traitement avec la pioglitazone.

Les patients doivent être avisés de consulter rapidement leur médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes tels que la dysurie ou une miction impérieuse surviennent pendant le traitement.

#### Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et de dysfonctionnement hépato-cellulaire ont été rapportés après commercialisation de la pioglitazone (voir rubrique 4.8). Bien que dans de très rares cas une évolution fatale ait été rapportée, aucune relation de causalité n'a été établie.

Une surveillance périodique des enzymes hépatiques est donc recommandée chez les patients traités par Competact. Chez tous les patients, un dosage des enzymes hépatiques devra être pratiqué avant l'instauration du traitement par Competact. Un traitement par Competact ne doit pas être instauré chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées (ALAT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale) ou présentant tout autre signe d'une pathologie hépatique.

Après l'instauration du traitement par Competact, il est recommandé de contrôler les enzymes hépatiques périodiquement en fonction de l'évaluation clinique. Si le taux d'ALAT est augmenté sous traitement (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être arrêté. Lorsqu'un patient a des symptômes suggérant une atteinte hépatique (nausées d'origine inexpliquée, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie et/ou urines foncées), les enzymes hépatiques devront être contrôlées. Dans l'attente des résultats, la décision de maintenir le patient sous Competact reposera sur l'interprétation clinique. En cas d'ictère, le médicament doit être arrêté.

#### Prise de poids

Les essais cliniques avec la pioglitazone ont mis en évidence une prise de poids dose-dépendante. Cette prise de poids serait liée à l'accumulation de graisses associée dans certains cas à une rétention hydrique. Dans certains cas, l'augmentation de poids peut être un symptôme d'insuffisance cardiaque. De ce fait, le poids doit être surveillé attentivement.

#### Hématologie

Une diminution de 4,0% du taux d'hémoglobine moyen et de 4,1% de l'hématocrite est associée au traitement par la pioglitazone. Elle peut être expliquée par une hémodilution. Lors d'essais cliniques contrôlés et comparatifs avec la pioglitazone, des changements similaires ont été observés avec la metformine (diminution de l'hémoglobine 3 – 4% et de l'hématocrite 3,6 – 4,1%).

#### Hypoglycémie

Les patients recevant la pioglitazone dans le cadre d'une bithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant peuvent présenter un risque d'hypoglycémie dose-dépendante. Une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant pourrait alors s'avérer nécessaire.

#### Troubles oculaires

Des cas de survenue ou d'aggravation d'œdèmes maculaires, avec diminution de l'acuité visuelle, ont été rapportés avec les thiazolidinediones, y compris la pioglitazone, après leur commercialisation. Parmi ces patients, plusieurs ont rapporté des œdèmes périphériques concomitants. Une relation directe entre la pioglitazone et les œdèmes maculaires n'a pas été clairement établie, cependant les prescripteurs doivent être alertés de la possible survenue d'œdèmes maculaires chez les patients rapportant des troubles de l'acuité visuelle ; une consultation ophtalmologique doit être envisagée.

#### Intervention chirurgicale

Competact contenant du chlorhydrate de metformine, le traitement doit être interrompu au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

#### Administration d'un produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Competact doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

#### Syndrome des ovaires polykystiques

Du fait de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, une reprise de l'ovulation peut se produire chez les patientes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques. Il existe alors un risque de grossesse. Les patientes doivent être informées de ce risque de grossesse. Si une patiente désire une grossesse ou si une grossesse survient, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.6).

#### Autres

Une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les femmes a été observée lors d'une analyse des effets indésirables issus des essais cliniques randomisés, contrôlés, en double aveugle (voir rubrique 4.8).

L'incidence des fractures calculée pour 100 patient-années a été de 1,9 fractures chez les femmes traitées par la pioglitazone et de 1,1 fractures chez les femmes traitées par un comparateur. Dans cette analyse, la différence de risque de fracture pour les femmes sous pioglitazone est donc de 0,8 fracture pour 100 patient-années d'utilisation.

Certaines études épidémiologiques ont suggéré une augmentation du risque de fracture similaire chez les hommes et les femmes. Le risque de fracture doit être pris en considération lors de la prise en charge au long cours des patients traités par la pioglitazone (voir rubrique 4.8).

La pioglitazone doit être utilisée avec prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs (ex. gemfibrozil) ou d'inducteurs (ex. rifampicine) du cytochrome P450 2C8. Le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé. Une adaptation de la dose de pioglitazone au sein de l'intervalle posologique recommandé ou des modifications du traitement antidiabétique doivent être envisagées (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Competact. Les informations mentionnées ci-après concernent les interactions connues avec chacune des substances actives (pioglitazone et metformine).

#### Metformine

##### Utilisations concomitantes déconseillées

##### *Alcool*

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

##### *Produits de contraste iodés*

Competact doit être arrêté avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.4.

#### Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec Competact, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale (p.ex. cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec les systèmes courants de transport tubulaire rénal. Une étude conduite chez sept sujets sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, a augmenté l'exposition systémique à la metformine (ASC) de 50% et la  $C_{max}$  de 81%. Une surveillance étroite du contrôle glycémique, l'adaptation des doses au sein de l'intervalle posologique recommandé et des modifications du traitement antidiabétique doivent donc être envisagées en cas de co-administration de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

#### Pioglitazone

Au cours de l'administration concomitante de la pioglitazone et du gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome P450 2C8), une augmentation d'un facteur 3 de l'aire sous courbe (ASC) de la pioglitazone a été observée. Compte tenu du risque potentiel d'augmentation des événements indésirables dose-dépendants, une diminution de la dose de pioglitazone pourra s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de gemfibrozil. Une surveillance étroite du contrôle glycémique doit être envisagée (voir rubrique 4.4). A l'inverse, au cours de l'administration concomitante de la pioglitazone et de la rifampicine (un inducteur du cytochrome P450 2C8), une diminution de 54% de l'ASC de la pioglitazone a été observée. Une augmentation de la dose de pioglitazone pourra s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de rifampicine. Une surveillance étroite du contrôle glycémique doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Les glucocorticoïdes (administrés par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta-2 et les diurétiques ont une activité hyperglycémique intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, la dose de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Les IEC peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Le cas échéant, la dose de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Des études d'interaction ont montré que la pioglitazone ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone et de la metformine. Les études réalisées chez l'homme ne suggèrent aucune induction des principales isoenzymes inductibles du cytochrome P450: 1A, 2C8/9 et 3A4. Des études *in vitro* n'ont montré aucune inhibition d'un sous-type du cytochrome P450. De ce fait, des interactions avec des substances métabolisées par ces enzymes (contraceptifs oraux, ciclosporine, inhibiteurs calciques et inhibiteurs de la HMG CoA-réductase) ne sont pas attendues.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Il n'y a pas de données pré-cliniques ou cliniques disponibles concernant l'utilisation de Competact chez la femme enceinte ou qui allaite.

#### Femmes en âge d'avoir des enfants / Contraception chez les hommes et les femmes



Competact n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si une patiente envisage une grossesse, le traitement par Competact devra être arrêté.

### Grossesse

#### *Risque lié à la pioglitazone*

Il n'existe pas de données humaines suffisamment pertinentes concernant l'administration de la pioglitazone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, mais elles ont mis en évidence une toxicité fœtale liée à l'action pharmacologique du produit (voir rubrique 5.3).

#### *Risque lié à la metformine*

Les études effectuées chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène. De petits essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'effets malformatifs associés à la metformine.

Competact ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement par Competact devra être arrêté.

### Allaitement

Chez l'animal (rate), la pioglitazone ainsi que la metformine ont été détectées dans le lait. On ne sait pas si l'allaitement expose l'enfant au produit. Competact ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

### Fertilité

Dans les études de fécondité faites chez l'animal avec la pioglitazone, il n'a pas été mis en évidence d'effets sur la reproduction, la fécondation ou l'indice de fécondité.

La fécondité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée lors de l'utilisation de metformine à des doses élevées de 600 mg/kg/jour, soit approximativement 3 fois la dose maximale journalière recommandée chez l'homme d'après les comparaisons de surface corporelle.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Competact n'a aucune influence ou qu'une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients souffrant de troubles visuels doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou lors de l'utilisation des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Des essais cliniques ont été menés à la fois avec Competact comprimés et la pioglitazone associée à la metformine (voir rubrique 5.1). Au début du traitement, des douleurs abdominales, diarrhées, perte d'appétit, nausées et vomissements peuvent survenir, ces réactions sont très fréquentes mais disparaissent habituellement spontanément dans la plupart des cas. L'acidose lactique est un effet indésirable grave qui peut survenir très rarement ( $< 1/10\ 000$ ) (voir rubrique 4.4) et les autres réactions telles que fractures osseuses, prise de poids et œdèmes peuvent survenir fréquemment ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) (voir rubrique 4.4).

### Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables reportés dans le cadre d'études en double aveugle et lors de la surveillance après commercialisation sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe d'organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rare

(< 1/10 000); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'incidence puis par ordre décroissant de gravité.

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables		
	Pioglitazone	Metformine	Competact
<b>Infections et infestations</b>			
infection respiratoire haute	fréquent		fréquent
sinusite	peu fréquent		peu fréquent
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b>			
cancer de la vessie	peu fréquent		peu fréquent
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			
anémie			fréquent
<b>Affections du système immunitaire</b>			
hypersensibilité et réactions allergiques <sup>1</sup>	fréquence indéterminée		fréquence indéterminée
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
diminution de l'absorption de la vitamine B12 <sup>2</sup>		très rare	très rare
acidose lactique		très rare	très rare
<b>Affections du système nerveux</b>			
hypo-esthésie	fréquent		fréquent
insomnie	peu fréquent		peu fréquent
céphalée			fréquent
anomalie du goût		fréquent	fréquent
<b>Affections oculaires</b>			
troubles visuels <sup>3</sup>	fréquent		fréquent
œdème maculaire	fréquence indéterminée		fréquence indéterminée
<b>Affections gastro-intestinales<sup>4</sup></b>			
douleur abdominale		très fréquent	très fréquent
diarrhée		très fréquent	très fréquent
flatulence			peu fréquent
perte d'appétit		très fréquent	très fréquent
nausée		très fréquent	très fréquent
vomissement		très fréquent	très fréquent
<b>Affections hépatobiliaires</b>			
hépatite <sup>5</sup>		fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
érythème		très rare	très rare
prurit		très rare	très rare
urticaire		très rare	très rare
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			
fracture osseuse <sup>6</sup>	fréquent		fréquent
arthralgie			fréquent
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			
hématurie			fréquent

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables		
	Pioglitazone	Metformine	Competact
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			
dysfonction érectile			fréquent
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
oedème <sup>7</sup>			fréquent
<b>Investigations</b>			
prise de poids <sup>8</sup>	fréquent		fréquent
augmentation de l'alanine aminotransferase <sup>9</sup>	fréquence indéterminée		fréquence indéterminée
anomalie du bilan hépatique <sup>5</sup>		fréquence indéterminée	fréquence indéterminée

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

<sup>1</sup> Depuis la commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités avec la pioglitazone. Ces réactions incluent des cas d'anaphylaxie, d'œdème de Quincke et d'urticaire.

<sup>2</sup> Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques a été observée lors de l'utilisation de metformine à long terme. Cette étiologie devra être envisagée chez un patient qui présente une anémie mégaloblastique.

<sup>3</sup> Des troubles visuels ont été reportés particulièrement en début de traitement. Ils sont liés au changement de la glycémie qui est responsable d'une altération temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin.

<sup>4</sup> Les troubles gastro-intestinaux surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

<sup>5</sup> Cas isolés: anomalies du bilan hépatique ou hépatite régressant à l'arrêt de la metformine.

<sup>6</sup> Des données sur les effets indésirables issues des essais cliniques randomisés en double aveugle et contrôlés versus comparateurs (placebo ou comparateur actif), et portant sur plus de 8 100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7 400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans ont été analysées. Un taux plus élevé de fractures a été observé chez les femmes traitées par la pioglitazone (2,6%) par rapport à celles traitées par un comparateur (1,7%). Aucune augmentation du taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,3%) *versus* un comparateur (1,5%). Dans l'étude PROactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire menée sur 3,5 ans, 44/870 (5,1% ; 1.0 fracture pour 100 patients-années) des patientes traitées par la pioglitazone ont présenté des fractures contre 23/905 (2,5% ; 0,5 fracture pour 100 patients-années) des patientes traitées par un comparateur. Il existe par conséquent dans cette étude un risque supérieur de survenu de fractures pour les femmes sous pioglitazone de 0,5 fracture pour 100 patients-années de traitement. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,7%) *versus* comparateur (2,1%). Post-commercialisation, des fractures osseuses ont été rapportées aussi bien chez des hommes que chez des femmes (voir rubrique 4.4).

<sup>7</sup> Lors d'essais cliniques contrôlés et comparatifs, des œdèmes ont été rapportés chez 6,3% des patients ayant reçu la metformine et la pioglitazone, tandis que l'addition d'un sulfamide hypoglycémiant au traitement par la metformine a entraîné des œdèmes chez 2,2% des patients. Les œdèmes étaient en habituellement légers à modérés et ne nécessitaient généralement pas l'arrêt du traitement.

<sup>8</sup> Lors d'essais cliniques contrôlés et comparatifs avec la pioglitazone administrée en monothérapie, la prise de poids moyenne était de 2 à 3 kg après un an. Dans les essais comparatifs où la pioglitazone a été associée à la metformine, la prise de poids moyenne après un an était de 1,5 kg.

<sup>9</sup> Dans les études cliniques avec la pioglitazone, l'incidence d'une augmentation des ALAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale était équivalente à celle du placebo mais inférieure à celle observée dans les groupes comparateurs metformine ou sulfamides hypoglycémiants. Le niveau moyen des enzymes hépatiques a été réduit lors du traitement par la pioglitazone.

Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémiants, mais elle était augmentée quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline. Dans une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire réalisée chez des patients ayant une pathologie macrovasculaire majeure préexistante, l'incidence de l'insuffisance cardiaque sévère, quand la pioglitazone a été ajoutée à un traitement comprenant de l'insuline, était de 1,6% supérieure à celle du groupe placebo. Cependant, ceci n'a pas conduit à une augmentation de la mortalité dans l'étude. Dans cette étude chez les patients recevant la pioglitazone avec de l'insuline, un pourcentage plus élevé de patients souffrant d'insuffisance cardiaque a été observé chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans par rapport à ceux de moins de 65 ans (9,7% contre 4,0%). Chez les patients prenant de l'insuline sans pioglitazone, l'incidence de l'insuffisance cardiaque était de 8,2% chez les  $\geq 65$  ans contre 4,0% chez les patients de moins de 65 ans. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés depuis la commercialisation de la pioglitazone, et plus fréquemment quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.4).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Lors des études cliniques, des patients ont pris de la pioglitazone à des doses journalières supérieures à la dose maximale recommandée de 45 mg. Le cas de surdosage le plus important avec la pioglitazone a été rapporté chez un patient ayant pris 120 mg/jour pendant quatre jours, puis 180 mg/jour pendant sept jours, sans qu'aucun symptôme ne soit observé.

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut conduire à une acidose lactique qui est une situation d'urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

Le traitement le plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: médicaments antidiabétiques, associations d'hypoglycémiants oraux, Code ATC: A10BD05.

Competact associe 2 substances actives aux mécanismes d'action complémentaires qui améliorent le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 (diabète non insulino-dépendant): la pioglitazone, de la classe des thiazolidinediones, et le chlorhydrate de metformine, de la classe des biguanides. Les thiazolidinediones agissent principalement en réduisant l'insulinorésistance et les biguanides essentiellement en diminuant la production hépatique endogène de glucose.

#### Pioglitazone en association avec la metformine

Les effets de l'association à dose fixe de 15 mg de pioglitazone / 850 mg de metformine administrée deux fois par jour (N = 201), versus la pioglitazone 15 mg administrée deux fois par jour (N = 189), et la metformine 850 mg administrée deux fois par jour (N = 210) ont été évalués chez des patients diabétiques de type 2 ayant une HbA<sub>1c</sub> initiale moyenne de 9.5% dans une étude randomisée en double aveugle, avec des groupes parallèles. Tous les médicaments antidiabétiques préexistants ont été interrompus pendant 12 semaines avant mesure des valeurs initiales. Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur initiale, principal critère d'évaluation de l'étude, a été de -1,83% dans le groupe association versus -0,96% dans le groupe pioglitazone ( $p < 0,0001$ ) et -0,99% dans le groupe metformine ( $p < 0,0001$ ).

Le profil de tolérance observé dans cette étude est similaire à celui des effets indésirables attendus avec les composants pris séparément et ne suggère aucun nouveau problème de tolérance.

### Pioglitazone

La pioglitazone agit probablement par l'intermédiaire de la réduction de l'insulinorésistance. La pioglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR- $\gamma$  (peroxisomal proliferator activated receptor gamma ou récepteurs activateurs de la prolifération des peroxisomes gamma) induisant chez l'animal une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique. Une diminution de la production hépatique de glucose et une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en cas d'insulinorésistance ont également été observées.

Le contrôle de la glycémie à jeun et post-prandiale est amélioré chez les patients présentant un diabète de type 2 ; il est associé à une réduction des concentrations d'insuline plasmatiques à jeun et post-prandiales. Une étude clinique évaluant la pioglitazone *versus* le gliclazide en monothérapie a été prolongée à deux ans afin d'évaluer le délai de survenue de l'échec au traitement (défini comme l'apparition d'une HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8,0\%$  après les six premiers mois de traitement). L'analyse de Kaplan-Meier a montré un délai plus court de survenue de l'échec au traitement chez les patients traités par le gliclazide, comparé à la pioglitazone. A deux ans, le contrôle glycémique (défini par une HbA<sub>1c</sub>  $< 8,0\%$ ) était maintenu chez 69% des patients traités par la pioglitazone, comparé à 50% des patients traités par le gliclazide. Dans une étude d'une durée de 2 ans, en association à la metformine, comparant la pioglitazone au gliclazide, le contrôle glycémique, évalué par la variation moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur de base, était semblable entre les groupes de traitement après un an. Le taux de détérioration de l'HbA<sub>1c</sub> pendant la deuxième année était inférieur avec la pioglitazone par rapport au gliclazide.

Dans une étude contrôlée contre placebo, des patients avec un contrôle glycémique insuffisant malgré une période d'optimisation de trois mois sous insuline, ont été randomisés dans les groupes pioglitazone ou placebo pendant 12 mois. Les patients recevant la pioglitazone avaient une réduction moyenne d'HbA<sub>1c</sub> de 0,45% comparativement au groupe qui recevait uniquement l'insuline, et une réduction des doses d'insuline dans le groupe pioglitazone a été notée.

L'analyse HOMA a montré que la pioglitazone améliore le fonctionnement des cellules bêta et augmente la sensibilité à l'insuline. Des études cliniques sur deux ans montrent le maintien de cet effet.

Dans les études cliniques sur un an, la pioglitazone entraîne uniformément une réduction statistiquement significative du ratio albumine/créatinine par rapport à la valeur de base.

Les effets de la pioglitazone (45 mg en monothérapie *versus* placebo) ont été étudiés dans un essai de 18 semaines chez des patients diabétiques de type 2. Une prise de poids significative a été observée sous pioglitazone. Une diminution significative de la graisse abdominale a été observée en même temps qu'une augmentation de la graisse sous-cutanée. Des changements similaires de la distribution de la masse grasse corporelle observés sous pioglitazone se sont accompagnés d'une amélioration de l'insulinosensibilité. Une diminution des triglycérides plasmatiques et des acides gras libres circulants ainsi qu'une augmentation du HDL-cholestérol ont été observées dans la plupart des essais cliniques en comparaison au placebo, avec une augmentation légère, mais non cliniquement significative du

LDL-cholestérol. Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à deux ans, la pioglitazone a réduit comparativement au placebo, à la metformine, ou au gliclazide, les triglycérides plasmatiques totaux, les acides gras libres, et a augmenté le taux du HDL-cholestérol. La pioglitazone n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative du niveau de LDL-cholestérol comparée au placebo, alors qu'on observait des réductions avec la metformine et le gliclazide. Dans une étude sur 20 semaines, la pioglitazone a réduit l'hypertriglycémie post-prandiale, ainsi que les triglycérides à jeun, par un effet sur les triglycérides absorbés et ceux synthétisés par le foie. Ces effets étaient indépendants des effets de la pioglitazone sur la glycémie et avaient une différence statistiquement significative comparativement au glibenclamide.

Dans PROactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire, 5 238 patients diabétiques de type 2 avec atteinte macrovasculaire majeure préexistante ont reçu de façon randomisée de la pioglitazone ou un placebo en association à leurs traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour une durée allant jusqu'à 3,5 ans. L'âge moyen de la population étudiée était de 62 ans et l'ancienneté moyenne du diabète était de 9,5 ans. Environ un tiers des patients ont reçu de l'insuline en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter un ou plusieurs des antécédents suivants: infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, intervention coronarienne transcathéter ou pontage coronarien, syndrome coronarien aigu, maladie coronaire, artériopathie périphérique obstructive. Environ 50% des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et 20% d'accident vasculaire cérébral. Environ 50% de la population étudiée avaient au moins deux des antécédents cardiovasculaires retenus comme critères d'inclusion. Presque tous les patients (95%) recevaient des médicaments à visée cardiovasculaire (bêta-bloquants, IEC, antagonistes de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, diurétiques, acide acétylsalicylique, statines, fibrates).

Bien que l'étude n'ait pas atteint son objectif principal qui était un critère composite incluant toutes les causes de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu, amputation majeure du membre inférieur, revascularisation coronarienne et revascularisation de la jambe, les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de risque cardiovasculaire lié à l'utilisation à long terme de la pioglitazone. Cependant l'incidence des œdèmes, de la prise de poids et de l'insuffisance cardiaque ont été augmentées. Il n'a pas été observé une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque.

### Metformine

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes:

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme: la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDLc, ainsi que celui des triglycérides.

L'étude prospective randomisée (UKPDS) Competact a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul, a montré:

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 patients-années), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1 000 patients-années),  $p = 0,0023$ , et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline (40,1 événements pour 1 000 patients-années),  $p = 0,0034$
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète: metformine 7,5 événements pour 1 000 patients-années, régime seul 12,7 événements pour 1 000 patients-années ( $p = 0,017$ )
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale: metformine 13,5 événements pour 1 000 patients-années, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1 000 patients-années ( $p = 0,011$ ) et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline 18,9 événements pour 1 000 patients-années ( $p = 0,021$ )
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde: metformine 11 événements pour 1 000 patients-années, régime seul 18 événements pour 1 000 patients-années ( $p = 0,01$ ).

### Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Competact dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Competact

Les études de bioéquivalence chez le sujet sain ont montré que Competact est bioéquivalent à l'administration de pioglitazone et de metformine sous forme de comprimés pris séparément.

L'administration de Competact avec des aliments chez le sujet sain n'entraîne pas de modification de l'aire sous la courbe et de la  $C_{\max}$  de la pioglitazone. Toutefois, dans le cas de la metformine, lors d'une administration avec des aliments, les valeurs moyennes de l'ASC et de la  $C_{\max}$  étaient diminuées (respectivement de 13% et de 28%). Le  $T_{\max}$  était retardé par les aliments d'environ 1,9 h pour la pioglitazone et 0,8 h pour la metformine.

Les informations ci-après concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Competact.

### Pioglitazone

#### *Absorption*

Après administration orale, la pioglitazone est rapidement absorbée ; le pic de concentration plasmatique de pioglitazone inchangée se produit 2 heures après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose (doses de 2 à 60 mg). L'état d'équilibre est atteint 4 à 7 jours après la prise. L'administration répétée n'entraîne pas d'accumulation du produit ou de ses métabolites. L'absorption n'est pas influencée par la prise alimentaire. La biodisponibilité absolue est supérieure à 80%.

#### *Distribution*

Chez l'homme, le volume de distribution estimé est de 0,25 L/kg.

La pioglitazone et tous les métabolites actifs sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99%).

### *Biotransformation*

La pioglitazone subit un métabolisme hépatique important par hydroxylation des groupes méthylène aliphatiques, essentiellement dû au cytochrome P450 2C8, même si d'autres isoformes peuvent être impliquées dans une moindre mesure. Trois des six métabolites identifiés sont actifs (M-II, M-III et M-IV). En prenant à la fois en compte les concentrations plasmatiques et la liaison aux protéines plasmatiques, la pioglitazone et le métabolite M-III contribuent de façon équivalente à l'efficacité. Selon les mêmes critères, la contribution du métabolite M-IV à l'efficacité est environ trois fois plus importante que celle de la pioglitazone, alors que l'efficacité relative de M-II est minime.

Des études *in vitro* n'ont montré aucune inhibition d'une sous-unité quelconque du cytochrome P450 par la pioglitazone. Chez l'homme, il n'y a pas d'induction des principales isoenzymes inductibles du cytochrome P450: 1A, 2C8/9 et 3A4.

Des études d'interaction ont montré que la pioglitazone n'avait pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone et de la metformine. Au cours de l'administration concomitante de la pioglitazone et du gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome P450 2C8) ou de la rifampicine (un inducteur du cytochrome P450 2C8), il a été observé, respectivement, une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique de la pioglitazone (voir rubrique 4.5).

### *Elimination*

Après administration par voie orale de pioglitazone radiomarquée chez l'homme, la fraction marquée a été retrouvée essentiellement dans les fèces (55%) et à un moindre degré dans les urines (45%). Chez l'animal, seule une faible quantité de pioglitazone inchangée a pu être détectée dans les urines ou les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la pioglitazone inchangée chez l'homme est de 5 à 6 heures et de 16 à 23 heures pour ses métabolites actifs totaux.

### *Sujet âgé*

A l'état d'équilibre, la pharmacocinétique est identique chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les sujets jeunes.

### *Insuffisant rénal*

Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques de la pioglitazone et de ses métabolites sont plus faibles que celles observées chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais la clairance orale de la molécule mère est identique. Ainsi, la concentration de la pioglitazone libre (non liée) est inchangée.

### *Insuffisant hépatique*

La concentration plasmatique totale de pioglitazone est inchangée, mais le volume de distribution est supérieur. Ainsi, la clairance intrinsèque est diminuée avec une fraction libre plus importante de pioglitazone.

## Metformine

### *Absorption*

Après une administration par voie orale de metformine, le  $t_{\max}$  est atteint en 2,5 h. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine à 500 mg est environ de 50 à 60% chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30%.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24-48 h, et restent généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine ( $C_{\max}$ ) n'ont pas excédé 4 µg/mL, même aux doses maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40%,



une diminution de 25% de l'ASC et un allongement de 35 min du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La signification clinique de ces modifications n'a pas été établie.

#### *Distribution*

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen (Vd) est compris entre 63 et 276 L.

#### *Biotransformation*

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

#### *Elimination*

La clairance rénale de la metformine est  $> 400$  mL/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 h. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude animale n'a été réalisée avec Competact. Les données présentées ci-après proviennent d'études réalisées soit avec la pioglitazone seule soit avec la metformine seule.

#### Pioglitazone

Les études de toxicité après administration répétée chez la souris, le rat, le chien et le singe ont montré une augmentation du volume plasmatique avec hémodilution, une anémie et une hypertrophie cardiaque excentrique réversible. De plus, une augmentation des infiltrations et dépôts graisseux a été observée. Ces résultats ont été notés d'une espèce à l'autre à des concentrations plasmatiques inférieures ou égales à 4 fois celles utilisées en clinique. Une diminution de la croissance fœtale a été observée dans les études animales avec la pioglitazone. Cette diminution est attribuée à l'action de la pioglitazone qui diminue l'hyperinsulinémie maternelle et à une augmentation de l'insulinorésistance qui apparaît durant la grossesse, ce qui réduit ainsi la disponibilité des substrats métaboliques pour la croissance fœtale.

Aucun potentiel génotoxique n'a été observé dans les essais de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. Une incidence accrue d'hyperplasie (chez le mâle et la femelle) et de tumeurs (chez le mâle) de l'épithélium de la vessie a été observée chez les rats traités jusqu'à 2 ans par la pioglitazone.

La formation et la présence de calculs urinaires avec pour conséquence une irritation et une hyperplasie ont été définies comme le mécanisme de base de la réponse tumorigène observée chez le rat mâle. Une étude de mécanisme de 24 mois chez le rat mâle a montré que l'administration de pioglitazone provoquait une augmentation de l'incidence des modifications hyperplasiques de la vessie. Une acidification des aliments a diminué significativement l'incidence des tumeurs sans toutefois la supprimer. La présence de microcristaux a exacerbé la réponse hyperplasique mais elle n'était pas considérée comme la cause première des modifications hyperplasiques. La pertinence chez l'homme de ces résultats tumorigènes chez le rat mâle ne peut être exclue.

Aucune réponse tumorigène n'a été observée chez la souris quel que soit le sexe. L'hyperplasie de la vessie n'a pas été observée chez le chien ou le singe traités jusqu'à 12 mois par la pioglitazone.

Dans un modèle animal de polypose adénomateuse familiale, un traitement par deux autres thiazolidinediones a augmenté le nombre de tumeurs du colon. La pertinence de cette découverte est inconnue.

## Metformine

Les données de sécurité préclinique, basées sur des études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérogène et la toxicité sur la reproduction, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Comprimé

Cellulose microcristalline  
Povidone (K30)  
Croscarmellose sodique  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Hypromellose  
Macrogol 8000  
Talc  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium).  
Boîtes de 56, 112.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/354/005

EU/1/06/354/010

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 28/07/2006

Date du dernier renouvellement: 25/04/2016

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Irlande

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOITE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Competact 15 mg/850 mg comprimés pelliculés

pioglitazone/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 15 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

56 comprimés

112 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION****10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**



**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/06/354/005 56 comprimés  
EU/1/06/354/010 112 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Competact 15 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMÉE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Competact 15 mg/850 mg comprimés

pioglitazone/chlorhydrate de metformine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**POUR LES CONDITIONNEMENTS CALENDAIRES:**

Plaquette thermoformée 7      Plaquette thermoformée 14

Lu	Lu 1	Lu 2
Ma	Ma 1	Ma 2
Me	Me 1	Me 2
Je	Je 1	Je 2
Ve	Ve 1	Ve 2
Sa	Sa 1	Sa 2
Di	Di 1	Di 2

## **B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

### **Competact 15 mg/850 mg comprimés pelliculés** pioglitazone/chlorhydrate de metformine

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?**

1. Qu'est-ce que Competact et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Competact
3. Comment prendre Competact
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Competact
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce Competact et dans quel cas est-il utilisé**

Competact contient de la pioglitazone et de la metformine. C'est un antidiabétique utilisé chez l'adulte dans le traitement du diabète sucré de type 2 (non insulino-dépendant) lorsque la prise de la metformine seule n'est pas suffisante. Ce diabète de type 2 survient habituellement à l'âge adulte, particulièrement chez les personnes en surpoids et lorsque l'organisme ne produit pas assez d'insuline (une hormone qui contrôle le taux de sucre dans le sang) ou lorsqu'il ne peut pas utiliser correctement l'insuline qu'il produit. Votre médecin devra vérifier si Competact est efficace 3 à 6 mois après le début du traitement.

Competact aide à contrôler votre taux de sucre sanguin lorsque vous avez un diabète de type 2, en permettant à votre corps de mieux utiliser l'insuline qu'il produit.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Competact**

##### **Ne prenez jamais Competact**

- si vous êtes allergique à la pioglitazone, à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une insuffisance cardiaque ou avez eu une insuffisance cardiaque dans le passé.
- si vous avez eu récemment une crise cardiaque, si vous avez des problèmes circulatoires graves, y compris un choc, ou des difficultés à respirer.
- si vous avez une maladie du foie.
- si vous buvez de l'alcool en quantité excessive (soit tous les jours, soit de temps en temps).
- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir rubrique « Risque d'acidose lactique ») ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou si votre haleine présente une odeur fruitée inhabituelle.
- si vous avez ou avez eu un cancer de la vessie.

- si vous avez du sang dans vos urines que votre médecin n'a pas vérifié.
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale.
- si vous avez une infection grave ou si vous êtes déshydraté.
- si vous devez subir un examen radiologique avec injection d'un produit de contraste, parlez-en à votre médecin. En effet, vous devez arrêter de prendre Competact pendant une période définie avant et après l'examen.
- si vous allaitez.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Competact (voir également rubrique 4)

- si vous avez des problèmes avec votre cœur. Certains patients avec un diabète de type 2 ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec la pioglitazone et l'insuline en même temps ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).
- si vous faites de la rétention d'eau ou avez des problèmes d'insuffisance cardiaque, en particulier si vous avez plus de 75 ans. Si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires pouvant également provoquer une rétention d'eau et un gonflement, vous devez aussi en parler à votre médecin.
- si vous avez une maladie spéciale des yeux liée au diabète nommée œdème maculaire (gonflement à l'arrière de l'œil), contactez votre médecin si vous remarquez un changement de votre vue.
- si vous avez des kystes sur les ovaires (syndrome des ovaires polykystiques). Vous avez une plus grande possibilité d'être enceinte étant donné que vous pouvez ovuler à nouveau en prenant Competact. Si vous êtes concernée, utilisez un moyen de contraception approprié afin d'éviter la possibilité d'une grossesse non prévue.
- si vous avez des problèmes avec votre foie. Avant de commencer à prendre Competact, un échantillon de sang vous sera prélevé afin de vérifier votre fonction hépatique. Ce contrôle devra être répété à intervalles réguliers. Consultez votre médecin le plus rapidement possible si des symptômes indiquant un problème avec votre foie surviennent (comme des nausées d'origine inexpliquée, vomissements, maux d'estomac, fatigue, perte d'appétit et/ou urines foncées) car votre fonction hépatique devra être contrôlée.

Il se peut également que le nombre des cellules dans le sang soit diminué (anémie).

### **Risque d'acidose lactique**

Competact peut provoquer un effet indésirable rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toutes autres affections médicales pour lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

Adressez-vous rapidement à votre médecin pour obtenir des instructions si :

- une maladie génétique héréditaire touchant les mitochondries (les éléments qui produisent l'énergie dans les cellules) vous a été diagnostiquée, telle que le syndrome MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux) ou un diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD) ;
- vous présentez un ou plusieurs des symptômes suivants après avoir commencé à prendre la metformine : convulsions, déclin des capacités cognitives, difficultés à effectuer des mouvements, symptômes indiquant des lésions nerveuses (par exemple, douleur ou engourdissement), migraine et surdité.

**Arrêtez de prendre Competact pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation** (perte importante de liquides corporels) tels des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

**Arrêtez de prendre Competact et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique**, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent:

- vomissements
- maux d'estomac (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

Pendant votre traitement par Competact, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Competact au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Competact

### **Hypoglycémie**

Si vous prenez Competact en association avec d'autres médicaments pour le diabète, il y a plus de risques que votre glycémie chute en dessous de la valeur normale (hypoglycémie). Si vous ressentez des symptômes d'hypoglycémie tels que la fatigue, des vertiges, une augmentation de la transpiration, une augmentation du rythme cardiaque, des troubles de la vue ou des difficultés de concentration, vous devez prendre du sucre pour faire remonter votre glycémie. Demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien si vous avez du mal à reconnaître ces symptômes. Il est recommandé d'emporter avec vous quelques morceaux de sucre, des bonbons, des gâteaux ou des jus de fruits sucrés.

### **Fractures osseuses**

Un taux plus élevé de fractures osseuses a été observé chez les patients, en particulier les femmes, qui prenaient de la pioglitazone. Votre médecin tiendra compte de ce risque lors de la prise en charge de votre diabète.

### **Enfants et adolescents**

L'utilisation de ce médicament chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

### **Autres médicaments et Competact**

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Competact avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre la prise de votre traitement par Competact.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la dose de Competact. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants:

- le gemfibrozil (utilisé pour abaisser le taux de cholestérol)

- la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose et autres infections)
- la cimetidine (utilisée pour diminuer l'acidité de l'estomac)
- les glucocorticoïdes (utilisés pour traiter l'inflammation)
- les sympathomimétiques bêta (utilisés pour traiter l'asthme)
- les médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques)
- des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX 2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib)
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)

### **Competact avec de l'alcool**

Éviter une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Competact, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Risque d'acidose lactique »).

### **Grossesse et allaitement**

- vous devez informer votre médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez d'avoir un bébé. Competact n'est pas recommandé pendant la grossesse. Si vous désirez être enceinte, votre médecin vous recommandera d'interrompre ce traitement.
- vous ne devez pas prendre Competact si vous allaitez ou si vous souhaitez allaiter votre enfant (voir rubrique « Ne prenez jamais Competact »).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament n'affecte pas votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines mais soyez prudents si vous avez des troubles visuels.

### **Competact contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Competact**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 1 comprimé à prendre deux fois par jour. Votre médecin peut vous recommander un autre dosage si nécessaire. Si votre fonction rénale est réduite, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible qui pourra vous être donnée sous forme de comprimés séparés de pioglitazone et de metformine.

Vous devez avaler votre comprimé avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre vos comprimés au cours ou en fin de repas afin de diminuer les risques de maux d'estomac.

Si vous suivez un régime alimentaire particulier pour diabétiques, vous devez le poursuivre alors que vous prenez Competact.

Votre poids doit être surveillé à intervalles réguliers; en cas de prise de poids, informez votre médecin.

Votre médecin vous demandera de réaliser des dosages sanguins périodiquement pendant la durée du traitement par Competact, afin de vérifier que votre foie fonctionne normalement. Au moins une fois par an (plus souvent si vous êtes âgé ou si vous avez des problèmes rénaux) votre médecin vérifiera que vos reins fonctionnent normalement.

### **Si vous avez pris plus de Competact que vous n'auriez dû**

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés ou si une autre personne ou un enfant a pris votre médicament, informez-en immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Votre taux de sucre sanguin peut chuter en dessous de la valeur normale et peut être augmenté en prenant du sucre. Il

est recommandé d'emporter avec vous des morceaux de sucre, des bonbons, des gâteaux, ou des jus de fruits sucrés.

Si vous avez pris plus de Competact que vous n'auriez dû, la survenue d'une acidose lactique est possible (voir rubrique « Risque d'acidose lactique »).

#### **Si vous oubliez de prendre Competact**

Prenez Competact tous les jours selon la prescription. Cependant, si vous oubliez une dose, ne prenez pas la dose oubliée et passez à la dose suivante comme si de rien n'était. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### **Si vous arrêtez de prendre Competact**

Competact doit être pris tous les jours pour agir correctement. Si vous arrêtez de prendre Competact, votre taux de sucre sanguin peut augmenter. Parlez en à votre médecin avant d'interrompre le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Competact peut provoquer un effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000), mais très grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Risque d'acidose lactique »). Si cela arrive, **arrêtez de prendre Competact et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.

Un cancer de la vessie a été peu fréquemment observé (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) chez les patients prenant Competact. Les signes et les symptômes comprennent du sang dans vos urines, une douleur en urinant ou un besoin urgent d'uriner. Si vous rencontrez un de ces symptômes, consultez votre médecin dès que possible.

Des fractures osseuses ont été fréquemment rapportées (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) chez les femmes prenant Competact, et ont également été rapportées chez des hommes prenant Competact (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Si vous présentez cet effet indésirable, consultez votre médecin immédiatement.

Une vision trouble due à un gonflement (accumulation de fluide) à l'arrière de l'œil (œdème maculaire) a été rapportée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Si vous présentez ces symptômes pour la première fois, consultez votre médecin immédiatement. D'autre part, si vous avez déjà une vision trouble et que les symptômes s'aggravent, consultez votre médecin immédiatement.

Des réactions allergiques ont été rapportées mais leur fréquence n'est pas connue (elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles) chez les patients prenant Competact. Si vous présentez une réaction allergique grave, incluant de l'urticaire et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez la prise de ce médicament et consultez immédiatement votre médecin.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez certains patients prenant Competact

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- maux d'estomac
- envie de vomir (nausée)
- vomissement



- diarrhée
- perte d'appétit

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- gonflement localisé (œdème)
- prise de poids
- maux de tête
- infection respiratoire
- vision anormale
- douleurs articulaires
- impuissance
- sang dans les urines
- diminution du nombre des cellules dans le sang (anémie)
- engourdissement
- altération du goût

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- inflammation des sinus (sinusite)
- gaz intestinaux
- difficulté à dormir (insomnie)

Très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- diminution de la quantité de vitamine B<sub>12</sub> dans le sang
- rougeur de la peau
- démangeaison de la peau
- éruption et démangeaison de la peau (urticaire)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- inflammation du foie (hépatite)
- foie ne fonctionnant pas comme il devrait (changement des enzymes du foie)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Competact**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Competact**

- Les substances actives sont la pioglitazone et le chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient 15 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) et 850 mg de chlorhydrate de metformine.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, la povidone (K 30), la croscarmellose sodique, le stéarate de magnésium, l'hypermellose, le macrogol 8000, le talc et le dioxyde de titane (E171).

### **Qu'est ce que Competact et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés (comprimés) sont blancs à blanc cassé, ovales, convexes, marqués '15 / 850' sur une face et '4833M' sur l'autre. Ils sont présentés en plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium), en boîtes de 56 et 112 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

### **Fabricant**

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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>