

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION 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. DONNEES 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

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.

#### Population particulière

##### *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).

#### *Insuffisant rénal*

Competact ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Insuffisant 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 :

- hypersensibilité à la pioglitazone, au chlorhydrate de metformine 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)
- 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
- une acidocétose diabétique ou un pré-coma diabétique
- une insuffisance rénale ou une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min) (voir rubrique 4.4)
- 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

### **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 est une complication métabolique très rare, mais grave, qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des

autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/L et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter le traitement par ce médicament et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).

#### Fonction rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la créatinine sérique doit être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

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 10212 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 données épidémiologiques disponibles suggèrent également un risque légèrement accru de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone, en particulier chez les patients traités pour les plus longues durées et avec les plus hautes doses cumulées. Un risque possible après le traitement à court terme ne peut être exclu.

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 débiter 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 X 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 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale et ne doit, en règle générale, être repris que 48 heures après l'intervention.

### Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, en raison de la présence de metformine, Competact doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 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, portant sur plus de 8100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans.

Des fractures ont été observées chez 2,6 % des femmes traitées par la pioglitazone contre 1,7 % des femmes traitées par un comparateur. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,3 %) *versus* un comparateur (1,5 %).

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.

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. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,7 %) *versus* un comparateur (2,1 %). Dans cette analyse, la différence de risque de

fracture pour les femmes sous pioglitazone est donc de 0,5 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.

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 paragraphe 4.5).

#### **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

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, provoquant une accumulation de metformine et exposant ainsi à un risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

En raison de la présence de metformine dans Competact il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, de dénutrition, ou d'insuffisance hépatique) (voir rubrique 4.4). Il faut donc éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

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 (AUC) 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 paragraphe 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'AUC 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 paragraphe 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

posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Le cas échéant, la posologie 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). La bioéquivalence entre Competact et la pioglitazone associée à la metformine a également été démontrée (voir rubrique 5.2). 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

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables		
	Pioglitazone	Metformine	Competact
<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
oedème 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
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>			
dysfonction érectile			fréquent

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables		
	Pioglitazone	Metformine	Competact
<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 8100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7400 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 %) des patientes traitées par la pioglitazone ont présenté des fractures contre 23/905 (2,5 %) des patientes traitées par un comparateur. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,7 %) *versus* comparateur (2,1 %).

<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, ne nécessitant en général 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 hypoglycémiant. 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 hypoglycémiant, 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.

#### 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**

Il n'existe pas de données disponibles concernant le surdosage avec Competact.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antidiabétiques, associations d'hypoglycémiant 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 : 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. Tout traitement antidiabétique préexistant a été interrompu 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'hypertriglycéridémie 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, 5238 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 transcutanée 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 (bêtabloquants, IEC, antagonistes de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, diurétiques, aspirine, 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 1000 patients-années), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 patients-années),  $p = 0,0023$ , et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline (40,1 événements pour 1000 patients-années),  $p = 0,0034$
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 patients-années, régime seul 12,7 événements pour 1000 patients-années ( $p = 0,017$ )
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 patients-années, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 patients-années ( $p = 0,011$ ) et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline 18,9 événements pour 1000 patients-années ( $p = 0,021$ )
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 patients-années, régime seul 18 événements pour 1000 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 paragraphe 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 posologies 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 ( $V_d$ ) 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.

### Élimination

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.

### Evaluation du risque environnemental

Une incidence environnementale n'est pas attendue de l'utilisation clinique de la pioglitazone.

## **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.

### **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 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, 196 (2 x 98) comprimés ou 60 x 1 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 TaastrupDanemark

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/06/354/001  
EU/1/06/354/002  
EU/1/06/354/003  
EU/1/06/354/004  
EU/1/06/354/005  
EU/1/06/354/006  
EU/1/06/354/007  
EU/1/06/354/008  
EU/1/06/354/009  
EU/1/06/354/010  
EU/1/06/354/011  
EU/1/06/354/012

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28/07/2006  
Date du dernier renouvellement : 27/05/2011

## **10. DATE DE MISE A 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 LIBERATION DES LOTS**

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

Takeda Italia S.p.A  
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 DELIVRANCE 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 (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 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.

Si les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir un kit d'information à tous les médecins susceptibles de prescrire / utiliser la pioglitazone. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a validé avec l'autorité nationale compétente le contenu et le format des documents et leurs modalités de diffusion avant la distribution du guide prescripteur dans chaque État membre.

- Ce kit d'information vise à renforcer la connaissance des risques importants identifiés de cancer de la vessie et d'insuffisance cardiaque ainsi que l'ensemble des recommandations destinées à optimiser le rapport bénéfice/risque pour le patient.
- Le kit d'information destiné au médecin doit contenir: le Résumé des Caractéristiques du Produit, la notice, et un guide prescripteur.

Le Guide prescripteur met en évidence les points suivants:

- Les critères de sélection des patients, y compris le fait que la pioglitazone ne doit pas être utilisée en première intention et en insistant sur la nécessité d'une revue régulière du bénéfice du traitement.
- Le risque de cancer de la vessie et des conseils adéquats de minimisation du risque.
- Le risque d'insuffisance cardiaque et des conseils adéquats de minimisation du risque.
- La précaution d'utilisation chez le sujet âgé au vu des risques liés à l'âge (en particulier cancer de la vessie, fractures et insuffisance cardiaque).

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

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE (AVEC BLUE BOX)  
(EXCLUANT LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Competact 15 mg/850 mg comprimés pelliculés

pioglitazone/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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**

Comprimés pelliculés

14 comprimés

28 comprimés

30 comprimés

50 comprimés

56 comprimés

60 comprimés

90 comprimés

98 comprimés

112 comprimés

180 comprimés

60 x 1 comprimés

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danemark

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Competact 15 mg/850 mg comprimés

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOITE INTERMEDIAIRE (SANS BLUE BOX)  
CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (98 COMPRIMES)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Competact 15 mg/850 mg comprimés pelliculés

pioglitazone/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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**

98 comprimés

Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 boîtes, contenant chacune 98 comprimés pelliculés.

Les éléments de cette présentation ne peuvent être vendus séparément.

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danemark

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/06/354/011

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Competact 15 mg/850 mg comprimés

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETIQUETTE EXTERIEURE (AVEC BLUE BOX)  
CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (2 x 98 COMPRIMES)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Competact 15 mg/850 mg comprimés pelliculés

pioglitazone/chlorhydrate de metformine

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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**

Conditionnement multiple: 196 (2 étuis de 98) comprimés pelliculés.

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

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danemark

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/06/354/011 2x98 comprimés

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Competact 15 mg/850 mg comprimés

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

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Competact 15 mg/850 mg comprimés  
pioglitazone/chlorhydrate de metformine

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

Takeda (logo)

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES (POUR LES CONDITIONNEMENTS CALENDAIRES)**

Plaquette thermoformée 7	Plaquette thermoformée 14	
Lun.	Lun. 1	Lun. 2
Mar.	Mar. 1	Mar. 2
Mer.	Mer. 1	Mer. 2
Jeu.	Jeu. 1	Jeu. 2
Ven.	Ven. 1	Ven. 2
Sam.	Sam. 1	Sam. 2
Dim.	Dim. 1	Dim. 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 une acidose diabétique (une complication du diabète accompagnée d'une perte de poids rapide, de nausées ou de vomissements)
- si vous avez eu ou avez un cancer de la vessie.
- si vous avez du sang dans vos urines que votre médecin n'a pas vérifié.
- si vous avez un problème avec vos reins
- 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. Vous devrez arrêter de prendre Competact au moment de l'examen et quelques jours après
- 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).
- si vous devez subir une opération chirurgicale sous anesthésie générale. Dans ce cas, vous devrez arrêter de prendre Competact pendant quelques jours avant et après l'opération
- 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, douleurs abdominales, 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).

### **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).

### **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**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Les médicaments suivants sont susceptibles de modifier la quantité de sucre dans votre sang :

- le gemfibrozil (utilisé pour abaisser le taux de cholestérol)
- la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose et autres infections)
- la cimétidine (utilisée pour diminuer l'acidité de l'estomac)
- les glucocorticoïdes (utilisés pour traiter l'inflammation)
- les sympathomimétiques bêta (utilisés pour traiter l'asthme)
- les diurétiques (utilisés pour éliminer l'excès d'eau)
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, IECA (utilisés pour traiter l'hypertension)

Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces traitements. Votre taux de sucre sanguin sera vérifié, et la dose de Competact pourra être modifiée si besoin.

### **Competact avec des aliments, boissons et de l'alcool**

Vous pouvez prendre vos comprimés au cours ou en fin de repas afin de diminuer les risques de maux d'estomac.

Vous devez éviter de boire de l'alcool ou de prendre des médicaments contenant de l'alcool lorsque vous prenez Competact car l'alcool peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 'Quels sont les effets indésirables éventuels').

### **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.

### **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.

## **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. 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 oubliez de prendre Competact**

Prenez Competact tous les jours selon la prescription. Cependant, si vous oubliez une dose, 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.

Très rarement des patients prenant de la metformine (une des substances actives de Competact) ont eu une acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang), en particulier ceux dont les reins ne fonctionnent pas correctement. Les symptômes de l'acidose sont : sensation de froid, malaise général, nausées importantes ou vomissements, douleurs abdominales, perte de poids inexplicée ou respiration rapide. **Si vous présentez l'un de ces symptômes, arrêtez de prendre Competact et consultez votre médecin immédiatement.**

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.

Une vision trouble due à un gonflement (accumulation de fluide) à l'arrière de l'œil 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 (la fréquence 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 votre médecin le plus tôt possible.

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

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

- douleur abdominale
- 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
- fracture osseuse

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

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

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

- diminution de la quantité de vitamine B<sub>12</sub> dans le sang
- acidose lactique (excès d'acide lactique 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)

- vision trouble due à un gonflement (ou accumulation de liquide) à l'arrière de l'œil
- inflammation du foie (hépatite)
- foie ne fonctionnant pas comme il devrait (changement des enzymes du foie)
- réactions allergiques

### **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 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'hypromellose, le macrogol 8000, le talc et le dioxyde de titane.

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

Les comprimés de Competact sont des comprimés pelliculés (comprimés) blancs à blanc cassé, ovales, convexes, marqués '15 / 850' sur une face et '4833M' sur l'autre. Les comprimés sont présentés en plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium), boîtes de 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 112, 180, 196 (2 x 98) comprimés ou 60 x 1 comprimés sous plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant :**

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :  
Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Danemark.

Fabricant :  
Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Ireland  
Takeda Italia SpA, Via Crosa, 86, I-28065 Cerano (NO), Italie  
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726817280

**Norge**

Takeda Nycomed AS  
Tlf: +47 6676 3030  
infonorge@takeda.com

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34 (91) 663 50 00

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 608 13 00

**France**

Takeda France  
Tél: +33 1 46 25 16 16

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351 21 412 6600

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o  
Tel: +385 1 377 88 96

**Ireland**

Takeda Products Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 1 6420021

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
vistor@vistor.is

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība  
Latvijā  
Tel: +371 6 7 364 000

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: +40 21 4023000

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: +358 (0)9 8545250

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
infosweden@takeda.com

**United Kingdom**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0)1628 537 900

**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>

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.