

**COMPETACT 15 mg/850 mg**, comprimés pelliculés.

**COMPOSITION :**

Pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) : 15 mg  
Metformine (sous forme de chlorhydrate) : 850 mg

Excipients :

*Comprimé* : cellulose microcristalline, povidone (K30), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium

*Pelliculage* : hypromellose, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane.

**FORME PHARMACEUTIQUE :**

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

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Competact est indiqué 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.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :**

**Administration chez l'adulte :**

La dose usuelle 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.

La prise de Competact au cours ou en fin de repas peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise de metformine.

**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 Contre-indications et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

**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 Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

**Insuffisant hépatique :**

Competact ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (Voir Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

**Enfant et adolescent :**

En l'absence de données disponibles, l'utilisation de Competact n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 18 ans.

**Coût du traitement journalier** : 1,25 €

**CONTRE-INDICATIONS :**

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

- une hypersensibilité connue à la pioglitazone, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients du comprimé
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV)
- 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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi)
- une affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale, telle que :
  - déshydratation
  - infection grave
  - choc
  - administration intravasculaire de produits de contraste iodés (Voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
- en cas d'allaitement

#### **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES 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.

#### **Diagnostic :**

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 Surdosage).

#### **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) 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 associées à une rétention hydrique, l'administration concomitante d'insuline et de Competact peut augmenter le risque d'œdème. 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. L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans, une attention particulière doit être portée à ces patients.

#### **Surveillance de la fonction hépatique :**

De rares cas de dysfonctionnement hépato-cellulaire ont été rapportés après commercialisation de la pioglitazone (Voir Effets indésirables). Une surveillance périodique des enzymes hépatiques est donc recommandée. 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 inexplicée, 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 traitement 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

**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 Grossesse et allaitement).

**Autres :**

Une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les femmes, a été observée lors d'une analyse des données issues 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.

Le risque de fracture doit être pris en considération lors de la prise en charge au long cours des femmes traitées 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTION :**

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

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.

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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Il faut donc éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

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.

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.

#### **Associations nécessitant des précautions d'emploi :**

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.

#### **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.

#### **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 foétale liée à l'action pharmacologique du produit (Voir Données de sécurité précliniques).

#### **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 toutefois pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de mesures contraceptives. Si une patiente envisage une grossesse ou en cas de survenue d'une grossesse, le traitement par Competact devra être arrêté.

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 Contre-indications).

#### **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :**

Competact n'a aucun effet notable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **EFFETS INDESIRABLES :**

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).

Les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure à 0,5 % par rapport au placebo et supérieure à un cas isolé chez les patients recevant de la pioglitazone en association avec la metformine dans le cadre d'études en double aveugle sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe d'organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (> 1/100 et < 1/10); peu fréquent (> 1/1000 et < 1/100); rare (> 1/10 000 et < 1/1000); très rare (< 1/10 000); cas isolés ; non connus (ne pouvant être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

#### **Pioglitazone en association avec la metformine :**

##### Troubles du système sanguin et lymphatique

Fréquent : anémie

##### Troubles oculaires

Fréquent : troubles visuels

##### Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquent : flatulence

##### Examens cliniques et paracliniques

Fréquent : prise de poids

##### Troubles du système musculo-squelettique et des tissus conjonctifs

Fréquent : arthralgie

##### Troubles du système nerveux

Fréquent : céphalées

##### Troubles rénaux et urinaires

Fréquent : hématurie

##### Troubles du système reproducteur et des seins

Fréquent : dysfonction érectile

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 habituellement légers à modérés, ne nécessitant en général pas l'arrêt du traitement.

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.

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 comme cela a été observé avec d'autres hypoglycémifiants.

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 hypoglycémifiants. Le niveau moyen des enzymes hépatiques a été réduit lors du traitement par la pioglitazone. De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et de dysfonctionnement hépato-cellulaire ont été rapportés après commercialisation. Bien que dans de très rares cas une évolution fatale ait été rapportée, aucune relation de causalité n'a été établie.

Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémifiants, 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. De rares cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés depuis la commercialisation de la pioglitazone, mais plus fréquemment quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

#### **Informations complémentaires sur chacune des substances actives de l'association fixe :**

##### **Pioglitazone :**

Dans les essais cliniques contrôlés avec la pioglitazone, les infections des voies respiratoires supérieures et l'hypoesthésie ont été fréquentes ; la sinusite et l'insomnie ont été peu fréquentes.

#### SURVEILLANCE APRES COMMERCIALISATION

##### Troubles oculaires :

Non connus : œdème maculaire

##### **Metformine :**

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très rare : diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors de l'utilisation de metformine à long terme. Cette étiologie devra être envisagée chez un patient qui présente une anémie mégalo-blastique.

Très rare : acidose lactique (Voir Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

##### Troubles du système nerveux

Fréquent : anomalie du goût

##### Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

##### Troubles hépato-biliaires

Cas isolés : anomalies du bilan hépatique ou hépatite régressant à l'arrêt de la metformine.

##### Troubles cutanés et sous-cutanés

Très rare : réactions cutanées telles que érythème, prurit, urticaire.

Des données 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 %).

#### **SURDOSAGE :**

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

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.

#### **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :**

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'antidiabétiques oraux, Code ATC : A10BD05.

Competact associe 2 agents hypoglycémisants 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 HbA1c 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'HbA1c 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> ≥ 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 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 traitements 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 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 hypoglycémiant 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 hypoglycémiant 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 ( $p = 0,01$ ).

### **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :**

#### **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 %).

### Metabolisme :

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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

### 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 (Vd) est compris entre 63 et 276 l.

#### Métabolisme :

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.

### **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE :**

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.

**CONSERVATION :**

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

**PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION :**

Pas d'exigences particulières.

**NUMERO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS :**

EU/1/06/354/006-boîte de 60 comprimés pelliculés

**AMM : 377 383-7**, (CIP13 : 3400937738378): boîte de 60 comprimés. **PRIX PUBLIC TTC : 37,46 €**  
Remb. Sec. Soc 65%. Agrée coll.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :**

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd  
61 Aldwych  
London  
WC2B 4AE  
Royaume-Uni

**REPRESENTANT LOCAL : Laboratoires TAKEDA** 11-15 quai de Dion-Bouton - 92816 PUTEAUX  
CEDEX Tel : 01 46 25 16 16

**Information médicale et pharmacovigilance :** Tel 01 46 25 12 00

**DATE APPROBATION/REVISION :** Mars 2010

**NUMERO DE VERSION :** 2010 03-MLL V02

*« Les Laboratoires TAKEDA disposent d'une base de données destinée à optimiser l'information qui vous est délivrée et la visite médicale. Les informations traitées sont réservées à l'usage des Laboratoires TAKEDA et de ses prestataires de services le cas échéant. En application des dispositions des articles 39 et suivants de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable des Laboratoires TAKEDA. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer aux traitements des données vous concernant.*

*Déposer vos suggestions sur la qualité de la visite médicale Takeda sur : [contact\\_qualite@labo-Takeda.fr](mailto:contact_qualite@labo-Takeda.fr) »*