

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Competact 15 mg/850 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimate).

Comprimatele sunt de culoare albă până la aproape albă, alungite, filmate, gravate pe o parte cu „15 / 850” și pe cealaltă cu „4833M”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Competact este indicat ca tratament de a doua intenție la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2, mai ales la cei supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

Răspunsul pacienților la tratament trebuie evaluat după 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentului cu pioglitazonă (de exemplu scăderea HbA<sub>1c</sub>). Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund corespunzător la acest tratament. În contextul riscului posibil existent în cazul tratamentului îndelungat, la vizitele de rutină ulterioare medicii trebuie să analizeze dacă tratamentul și-a păstrat beneficiile (vezi pct. 4.4).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

#### Adulți cu funcție renală normală (RFG $\geq$ 90 ml/min)

Doza recomandată de Competact este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Competact 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi).

Înainte ca pacientului să i se administreze Competact trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină).

Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Competact.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Deoarece metformina este excretată prin rinichi, iar pacienții vârstnici prezintă o tendință de reducere a funcției renale, trebuie avută în vedere monitorizarea cu regularitate a funcției renale la pacienții vârstnici cărora li se administrează Competact (vezi punctele 4.3 și 4.4).

Medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și să crească doza treptat, în special în cazul în care pioglitazona este asociată cu insulină (vezi pct. 4.4, Retenția hidrică și insuficiența cardiacă).

#### *Insuficiență renală*

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Este de preferat ca doza zilnică maximă de metformină să fie împărțită în 2-3 doze pe zi. Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformină la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Competact, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

RFG ml/min	Metformină	Pioglitazonă
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Fără ajustarea dozei. Doza maximă zilnică este de 45 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	
<30	Metformina este contraindicată	

#### *Insuficiență hepatică*

Competact nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Competact la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Comprimetele trebuie înghițite cu un pahar cu apă. Administrarea de Competact în timpul mesei sau imediat după aceasta poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformina.

### **4.3 Contraindicații**

Competact este contraindicat la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
- Hematurie macroscopică neinvestigată
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc

- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Precomă diabetică
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min)
- Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
- Deshidratare
- Infecție severă
- Șoc
- Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod (vezi pct. 4.4)
- Alăptare (vezi pct. 4.6)

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Nu există experiență clinică cu pioglitazonă în asociere triplă cu alte medicamente antidiabetice orale.

##### Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformină survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Competact trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală [de exemplu antihipertensivele, diureticele și medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)] trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea Competact și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin (< 7,35), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

##### Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformina este contraindicată la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acesteia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Scăderea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Trebuie luate măsuri speciale de precauție în situațiile în care funcția renală se poate deteriora, de exemplu la inițierea unui tratament cu antihipertensive sau a unui tratament cu diuretice și a unui tratament cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

##### Retenția lichidiană și insuficiența cardiacă

Pioglitazona poate determina retenție de lichide, care poate exacerba sau precipita insuficiența cardiacă. Când sunt tratați pacienți care au cel puțin un factor de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (de exemplu infarct miocardic în antecedente sau boală arterială coronariană simptomatică sau vârstnici), medicii trebuie să inițieze tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă și

să crească doza gradat. Pacienții trebuie ținuti sub observație, mai ales cei cu fracție de ejeție redusă, pentru depistarea semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate sau apariția edemelor. Au existat cazuri de insuficiență cardiacă raportate după punerea pe piață, când pioglitazona s-a utilizat în asociere cu insulina sau la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă. Deoarece insulina și pioglitazona sunt ambele asociate cu retenția de lichide, administrarea concomitentă de insulină și Competact poate crește riscul de edem. De asemenea, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de edeme periferice și insuficiență cardiacă la pacienții tratați concomitent cu pioglitazonă și antiinflamatoare nesteroidiene, inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2. Administrarea de Competact trebuie întreruptă dacă apar orice semne de deteriorare a statusului cardiac.

Un studiu de evaluare a efectelor cardiovasculare ale pioglitazonei a fost efectuat la pacienți sub 75 ani cu diabet de tip 2 și boală preexistentă severă la nivelul vaselor mari. Pioglitazona sau placebo au fost adăugate la medicația antidiabetică și cardiovasculară pentru până la 3,5 ani. Acest studiu a arătat o creștere a rapoartelor referitoare la insuficiența cardiacă, totuși aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu.

### Vârstnici

Asocierea pioglitazonei cu insulină trebuie făcută cu precauție la vârstnici din cauza riscului crescut de insuficiență cardiacă gravă.

Având în vedere riscurile specifice vârstei (în special neoplasmul de vezică urinară, fracturile și insuficiența cardiacă), raportul dintre beneficii și riscuri trebuie evaluat cu atenție atât înainte cât și în timpul tratamentului la vârstnici.

### Neoplasm de vezică urinară

Într-o analiză a unui grup de studii clinice randomizate (o meta-analiză) s-au raportat mai multe cazuri de neoplasm de vezică urinară (19 cazuri din cei 12506 pacienți cărora li se administra pioglitazonă; 0,15%), în comparație cu grupul de control (7 cazuri din cei 10212 pacienți cărora nu li se administra pioglitazonă; 0,07%) RR = 2,64 (ÎI 95% 1,11-6,31, p = 0,029). În urma excluderii din studiu a pacienților care fuseseră tratați timp de mai puțin de un an cu medicația de studiu la momentul diagnosticării neoplasmului de vezică urinară, au rămas 7 cazuri (0,06%) în grupul cu pioglitazonă și 2 cazuri (0,02%) în grupul de control. Studii epidemiologice au demonstrat, de asemenea, existența unui risc ușor crescut de neoplasm de vezică urinară la pacienți diabetici tratați cu pioglitazonă, deși nu toate studiile au identificat un risc crescut semnificativ din punct de vedere statistic.

Factorii de risc pentru neoplasmul de vezică urinară trebuie evaluați înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă (factorii de risc includ vârsta, antecedente legate de statutul de fumător, expunerea la anumiți factori ocupaționali sau la chimioterapie, de exemplu ciclofosamidă sau radioterapie anterioară în zona pelviană). Orice hematurie macroscopică trebuie investigată înaintea inițierii tratamentului cu pioglitazonă.

Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului curant dacă în timpul tratamentului apar hematuria macroscopică sau alte simptome cum ar fi disuria sau nevoia imperioasă de a urina.

### Monitorizarea funcției hepatice

S-au raportat cazuri rare de creșteri ale valorilor enzimelor hepatice și disfuncție hepatocelulară în cadrul experienței dobândite după punerea pe piață a pioglitazonei (vezi pct. 4.8). Deși în cazuri foarte rare s-a raportat decesul, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Prin urmare, se recomandă ca pacienții tratați cu Competact să fie periodic monitorizați din punct de vedere a valorilor enzimelor hepatice. La toți pacienții, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate înainte de începerea tratamentului cu Competact. Tratamentul cu Competact nu trebuie început la pacienții cu valori inițiale crescute ale enzimelor hepatice (ALAT > 2,5 x limita superioară a valorilor normale) sau care prezintă oricare alte semne de boală hepatică.

După începerea tratamentului cu Competact, se recomandă ca valorile enzimelor hepatice să fie monitorizate periodic, în funcție de recomandarea medicului. În cazul în care în timpul tratamentului cu Competact valorile ALAT sunt de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale, valorile enzimelor hepatice trebuie verificate din nou cât mai curând posibil. Dacă valorile ALAT rămân  $> 3 \times$  limita superioară a valorilor normale, tratamentul trebuie întrerupt. În cazul în care un pacient prezintă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, simptome care pot include greață inexplicabilă, vărsături, durere abdominală, oboseală, anorexie și/sau urină hipercromă, trebuie verificate valorile enzimelor hepatice. Decizia continuării sau nu a tratamentului cu Competact trebuie luată de către medic, în funcție de rezultatele testelor de laborator. În cazul în care se observă apariția icterului, administrarea medicamentului trebuie întreruptă.

### Creșterea ponderală

În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, au existat dovezi de creștere în greutate dependentă de doză, care poate fi datorată acumulării de țesut adipos și în unele cazuri asociată cu retenția de fluide. În unele cazuri creșterea în greutate poate fi un simptom al insuficienței cardiace; prin urmare, greutatea trebuie ținută sub supraveghere atentă.

### Tulburări hematologice

În timpul tratamentului cu pioglitazonă, a existat o ușoară scădere a valorii medii de hemoglobină (reducere relativă de 4%) și a hematocritului (reducere relativă de 4,1%), în funcție de hemodiluție. Modificări similare au fost observate la pacienții tratați cu metformină (reduceri relative de 3-4% a valorii de hemoglobină și de 3,6-4,1% a hematocritului) în cadrul studiilor clinice controlate comparative cu pioglitazonă.

### Hipoglicemia

Pacienții cărora li se administrează pioglitazonă în dublă asociere cu o sulfoniluree pot prezenta risc de hipoglicemie dependentă de doză și, o scădere a dozei de sulfoniluree poate fi necesară.

### Tulburările oculare

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de primă apariție sau de agravare a edemului macular diabetic cu scăderea acuității vizuale la tiazolidinedione, inclusiv pioglitazonă. Mulți dintre acești pacienți au raportat și edem periferic concomitent. Nu este clar dacă există sau nu o asociere directă între pioglitazonă și edemul macular, însă medicul care prescrie medicamentul trebuie să ia în considerare posibilitatea apariției edemului macular, în cazul în care pacienții raportează tulburări de acuitate vizuală; trebuie luată în considerare efectuarea unui consult oftalmologic adecvat.

### Intervenția chirurgicală

Deoarece Competact conține clorhidrat de metformină, administrarea acestuia trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformină și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea metforminei trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

## Ovarele polichistice

Ca urmare a îmbunătățirii acțiunii insulinei, tratamentul cu pioglitazonă la pacientele cu ovare polichistice poate determina reluarea ovulației. Aceste paciente pot deveni gravide. Pacientele trebuie atenționate asupra riscului de sarcină și, dacă o pacientă dorește să devină gravidă ori dacă apare o sarcină, tratamentul trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6).

## Altele

Într-o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate, randomizate, s-a observat o incidență crescută a fracturilor osoase la femei (vezi pct. 4.8).

Incidența calculată a fracturilor a fost de 1,9 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu pioglitazonă și de 1,1 fracturi la 100 pacient-ani la femeile tratate cu un comparator. Conform acestui set de date, creșterea riscului observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă este de 0,8 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare.

Unele studii epidemiologice au sugerat un risc crescut de fracturi similar atât la bărbați cât și la femei. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul pacienților cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată (vezi pct. 4.8).

Pioglitazona trebuie folosită cu precauție în cazul administrării concomitente de inhibitori (de exemplu gemfibrozil) sau inductori (de exemplu rifampicină) ai citocromului P450 2C8. Glicemia trebuie monitorizată îndeaproape. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de pioglitazonă în limitele de dozaj recomandate sau modificarea tratamentului antidiabetic (vezi pct. 4.5).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile cu Competact. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile cu privire la substanțele active luate individual (pioglitazonă și metformină).

### Metformină

#### Utilizarea concomitentă nu este recomandată

##### *Alcool etilic*

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

##### *Substanțe de contrast iodate*

Administrarea Competact trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

#### Asocieri care necesită prudență la utilizare

Unele medicamente pot avea efecte adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu Competact, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamentele cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu cimetidina) pot interacționa cu metformina, concurând pentru sistemele comune de transport tubular renal. Un studiu efectuat la șapte voluntari sănătoși a demonstrat că cimetidina, administrată în doză de 400 mg de

două ori pe zi, a crescut expunerea sistemică a metforminei (ASC) cu 50% și  $C_{max}$  cu 81%. De aceea, trebuie luată în considerare monitorizarea atentă a glicemiei, ajustarea dozei în limitele de dozare recomandate și modificarea tratamentului antidiabetic în cazul administrării concomitente de medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală.

### Pioglitazonă

S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și gemfibrozil (un inhibitor al citocromului P450 2C8) determină o creștere de 3 ori a ASC a pioglitazonei. Deoarece există un potențial de creștere a frecvenței reacțiilor adverse legate de doză, poate fi necesară o reducere a dozei de pioglitazonă în cazul administrării concomitente de gemfibrozil. Trebuie luat în considerare controlul atent al glicemiei (vezi pct. 4.4). S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și rifampicină (un inductor al citocromului P450 2C8) determină o scădere cu 54% a ASC a pioglitazonei. Poate fi necesară creșterea dozei de pioglitazonă în cazul administrării concomitente de rifampicină. Trebuie luat în considerare controlul atent al glicemiei (vezi pct. 4.4).

Glucocorticoizii (administrați pe cale sistemică și locală), beta-2-agoniștii și diureticele au o activitate hiperglicemică intrinsecă. Pacientul trebuie informat în acest sens, iar glicemia trebuie monitorizată mai frecvent, mai ales la începutul tratamentului. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu alt medicament sau la întreruperea acestuia.

Inhibitorii ECA pot reduce concentrațiile de glucoză din sânge. Dacă este necesar, doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată pe parcursul tratamentului cu alt medicament sau la întreruperea acestuia.

Studiile de interacțiune au arătat că pioglitazona nu are nici un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau a farmacodinamicii digoxinei, warfarinei, fenprocumonului și metforminei. Studiile efectuate la om nu sugerează nici un efect inductor la nivelul principalului citocrom P450, 1A, 2C8/9 și 3A4. Studiile *in vitro* nu arată nici o inhibare a unui subtip de citocrom P450. Nu sunt de așteptat interacțiuni cu substanțele metabolizate de către aceste enzime, de exemplu contraceptivele orale, ciclosporina, blocante ale canalelor de calciu și inhibitorii ai HMGCoA reductazei.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Pentru Competact nu sunt disponibile date preclinice sau clinice privind utilizarea la femeile gravide sau care alăptează.

### Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Competact nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Dacă o pacientă dorește să rămână gravidă, tratamentul cu Competact trebuie întrerupt.

### Sarcina

#### *Riscul legat de pioglitazonă*

Nu există date adecvate privind utilizarea de pioglitazonă la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte teratogene, însă au evidențiat toxicitate fetală legată de acțiunea farmacologică (vezi pct. 5.3).

#### *Riscul legat de metformină*

Studiile efectuate la animale nu au relevat efecte teratogene. Studiile clinice cu durată redusă nu au arătat că metformina are efecte de producere a malformațiilor.

Competact nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. În cazul apariției unei sarcini, tratamentul cu Competact trebuie întrerupt.

## Alăptarea

S-a demonstrat prezența atât a pioglitazonei, cât și a metforminei în laptele femelelor de șobolani. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Competact nu trebuie utilizat de către femeile care alăptează (vezi pct. 4.3).

## Fertilitatea

Studiile cu pioglitazonă la animale nu au evidențiat efecte asupra indicilor copulației, fecundației sau fertilității.

Fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan nu a fost afectată de metformină atunci când aceasta a fost administrată în doze de până la 600 mg/kg și pe zi, ceea ce reprezintă de aproximativ trei ori doza zilnică maximă recomandată la om, folosind ca bază de comparație suprafața corporală.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Competact nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții care prezintă tulburări vizuale trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Au fost efectuate studii clinice cu Competact comprimate și pioglitazonă asociată cu metformină (vezi pct. 5.1). La începerea tratamentului pot apărea dureri abdominale, diaree, pierderea apetitului alimentar, greață și vărsături, aceste reacții sunt foarte frecvente dar, de obicei, dispar spontan în cele mai multe cazuri. Acidoza lactică este o reacție adversă gravă care poate apărea foarte rar ( $< 1/10000$ ) (vezi pct. 4.4), iar alte reacții cum sunt fracturile osoase, creșterea ponderală și edemele pot apărea frecvent ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) (vezi pct. 4.4).

#### Listă a reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice dublu-orb și după punerea pe piață sunt enumerate mai jos, folosindu-se termenul preferat MedDRA, pe categorii de aparate, sisteme și organe și cu o frecvență absolută. Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a incidenței, urmată de ordinea descrescătoare a gravității.



Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Pioglitazonă	Metformină	Competact
<b>Infecții și infestări</b>			
infecții ale căilor respiratorii superioare	frecvente		frecvente
Sinuzită	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>			
neoplasm de vezică urinară	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			
Anemie			frecventă
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
hipersensibilitate și reacții alergice <sup>1</sup>	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
scăderea absorbției de vitamina B12 <sup>2</sup>		foarte rară	foarte rară
acidoză lactică		foarte rară	foarte rară
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
Hipoestezie	frecventă		frecventă
Insomnie	mai puțin frecventă		mai puțin frecventă
Cefalee			frecventă
Disgeuzie		frecventă	frecventă
<b>Tulburări oculare</b>			
tulburare a vederii <sup>3</sup>	frecventă		frecventă
edem macular	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări gastro-intestinale<sup>4</sup></b>			
durere abdominală		foarte frecventă	foarte frecventă
Diaree		foarte frecventă	foarte frecventă
Flatulență			mai puțin frecventă
pierderea apetitului alimentar		foarte frecventă	foarte frecventă
Greață		foarte frecventă	foarte frecventă
Vărsături		foarte frecventă	foarte frecventă
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			
hepatită <sup>5</sup>		cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Eritem		foarte rară	foarte rară
Prurit		foarte rară	foarte rară
Urticarie		foarte rară	foarte rară
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			
fractură osoasă <sup>6</sup>	frecventă		frecventă
Artralгии			frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
Hematurie			frecventă
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>			
disfuncție erectilă			frecventă

Reacții adverse	Frecvența reacțiilor adverse		
	Pioglitazonă	Metformină	Competact
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			
edem <sup>7</sup>			frecventă
<b>Investigații diagnostice</b>			
creștere ponderală <sup>8</sup>	frecventă		frecventă
creștere a valorilor alaninamino-transferazei <sup>9</sup>	cu frecvență necunoscută		cu frecvență necunoscută
valori anormale ale probelor hepatice <sup>5</sup>		cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută

### Descrierea unor reacții adverse selectate

<sup>1</sup>După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de reacții de hipersensibilitate la pacienții tratați cu pioglitazonă. Aceste reacții includ anafilaxie, angioedem și urticarie.

<sup>2</sup> Tratatamentul pe termen lung cu metformină a fost asociat cu diminuarea absorbției de vitamina B12, însoțită de reducerea concentrațiilor serice ale acesteia. Se recomandă să se ia în considerare această etiologie dacă un pacient prezintă anemie megaloblastică.

<sup>3</sup> Tulburările de vedere s-au raportat în principal la începutul tratamentului și sunt legate de modificările glicemiei, datorită unei modificări temporare a tumefierii țesuturilor și a indicelui de refracție al cristalinului.

<sup>4</sup> Tulburările gastrointestinale apar cel mai frecvent la începerea tratamentului și dispar spontan în cele mai multe cazuri.

<sup>5</sup> Cazuri izolate: valori anormale ale testelor funcției hepatice sau hepatită, care se rezolvă la întreruperea administrării de metformină.

<sup>6</sup> S-a efectuat o analiză globală a reacțiilor adverse referitoare la fractura osoasă din studii clinice dublu orb, controlate cu un comparator, randomizate, care au cuprins peste 8100 de pacienți tratați cu pioglitazonă și 7400 de pacienți tratați cu un comparator, pe o perioadă de până la 3,5 ani. S-a observat o frecvență mai mare a fracturilor la femeile cărora li s-a administrat pioglitazonă (2,6%) față de comparator (1,7%). Nu s-a observat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,3%), față de comparator (1,5%). În studiul PROactive, desfășurat pe durata a 3,5 ani, 44/870 (5,1%; 1,0 fracturi la 100 pacient-ani) dintre femeile tratate cu pioglitazonă au prezentat fracturi, față de 23/905 (2,5%; 0,5 fracturi la 100 pacient-ani) dintre pacientele tratate cu un comparator. Prin urmare, creșterea riscului de fracturi observată pentru femeile tratate cu pioglitazonă în acest studiu este de 0,5 fracturi la 100 pacient-ani de utilizare. Nu s-a observat o creștere a frecvenței fracturilor la bărbații tratați cu pioglitazonă (1,7%), față de comparator (2,1%). Ulterior punerii medicamentului pe piață au fost raportate fracturi osoase atât la pacienții de sex masculin, cât și la cei de sex feminin (vezi pct. 4.4).

<sup>7</sup> În cadrul studiilor clinice controlate cu comparator activ, edemul s-a raportat la 6,3% din pacienții tratați cu metformină și pioglitazonă, în vreme ce adăugarea de sulfoniluree la tratamentul cu metformină a determinat apariția edemului la 2,2% din pacienți. Cazurile de edem raportate au fost în general ușoare până la moderate și de regulă nu au necesitat întreruperea tratamentului.

<sup>8</sup> În cadrul studiilor clinice controlate cu comparator activ, creșterea ponderală medie, în cazul administrării de pioglitazonă ca monoterapie, a fost de 2-3 kg pe o perioadă de un an. În cadrul studiilor clinice în care s-a asociat pioglitazonă la tratamentul cu metformină s-a observat o creștere ponderală medie de 1,5 kg pe o perioadă de un an.

<sup>9</sup> În cadrul studiilor clinice efectuate cu pioglitazonă, incidența creșterii valorilor ALAT cu mai mult de trei ori decât limita superioară a valorilor normale a fost egală cu placebo, dar mai mică decât cea observată la grupurile comparatoare cu metformină sau sulfoniluree. Valorile medii ale enzimelor hepatice au scăzut după tratamentul cu pioglitazonă.

În cadrul studiilor clinice controlate, incidența cazurilor raportate de insuficiență cardiacă în timpul tratamentului cu pioglitazonă a fost aceeași cu cea a grupelor de tratament cu placebo, metformină și sulfoniluree, dar a fost crescută în cazul asocierii cu insulina. Într-un studiu de evaluare a efectelor la pacienți cu boală preexistentă severă la nivelul vaselor mari incidența insuficienței cardiace grave a fost cu 1,6% mai mare cu pioglitazonă decât cu placebo atunci când pioglitazona a fost adăugată la terapie ce includea insulina. Totuși, aceasta nu a dus la o creștere a mortalității în acest studiu. În acest studiu la pacienți tratați cu pioglitazonă și insulină, a fost observat un procentaj mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă printre pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani (9,7% față de 4,0%). La pacienții tratați cu insulină neasociată cu pioglitazonă, incidența insuficienței cardiace a fost de 8,2% la cei cu vârsta  $\geq 65$  de ani față de 4,0% la pacienții cu vârsta sub 65 de ani. După punerea pe piață, a fost raportată insuficiența cardiacă la utilizarea pioglitazonei, mai frecvent atunci când pioglitazona a fost utilizată în asocierie cu insulina sau la pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

#### **4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice, pacienții au luat pioglitazonă în doze mai mari decât doza maximă recomandată, de 45 mg pe zi. Doza maximă raportată de 120 mg pe zi, administrată timp de patru zile și apoi 180 mg pe zi timp de șapte zile nu a fost asociată cu nici un fel de simptome.

Un supradozaj masiv cu metformină (sau riscurile aferente de acidoză lactică) poate determina acidoza lactică, situație care reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Metoda cea mai eficientă de eliminare a lactatului și a metforminei este hemodializa.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antidiabetice, combinații de medicamente antidiabetice orale; codul ATC: A10BD05.

Competact combină două substanțe active antihyperglicemice cu mecanisme complementare de acțiune, pentru îmbunătățirea controlului glicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: pioglitazona, un membru al clasei de tiazolidinedione, și clorhidratul de metformină, un membru al clasei de biguanide. Tiazolidinedionele acționează în principal prin reducerea rezistenței la insulină, iar biguanidele prin diminuarea producerii de glucoză hepatică endogenă.

#### Combinația pioglitazonă și metformină

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, având o valoare medie inițială a HbA<sub>1c</sub> de 9,5%, au fost evaluate efectele tratamentului cu combinația în doză fixă de pioglitazonă 15 mg/metformină 850 mg administrate de două ori pe zi (N = 201), pioglitazonă

15 mg administrate de două ori pe zi (N = 189) și metformină 850 mg administrate de două ori pe zi (N = 210). Administrarea medicamentelor antidiabetice anterioare a fost întreruptă cu 12 săptămâni înainte de evaluările inițiale. După 24 de săptămâni de tratament, criteriul principal de evaluare a modificării mediei față de valorile inițiale a HbA<sub>1c</sub> a fost -1,83% în grupul tratat cu combinația pioglitazonă și metformină, comparativ cu -0,96% în grupul tratat cu pioglitazonă (p < 0,0001) și -0,99% în grupul tratat cu metformină (p < 0,0001).

Profilul de siguranță observat în acest studiu este reprezentat de reacțiile adverse observate cu substanțele active luate individual și nu a sugerat nicio concluzie nouă legată de siguranța în administrare.

### Pioglitazona

Efectele pioglitazonei pot fi mediate prin reducerea rezistenței la insulină. Se pare că pioglitazona acționează prin activarea receptorilor nucleari specifici (receptorul gama activat de proliferatorul peroxizomului), determinând creșterea sensibilității la insulină a ficatului, celulelor adipoase și celulelor mușchilor scheletici la animale. S-a demonstrat că tratamentul cu pioglitazonă scade gluconeogeneza hepatică și crește distribuția periferică a glucozei, în caz de rezistență la insulină.

Valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar și postprandial sunt îmbunătățite la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Valorile îmbunătățite ale glicemiei sunt asociate cu o reducere a concentrațiilor plasmatiche de insulină atât în condiții de repaus alimentar, cât și postprandial. Un studiu clinic cu pioglitazonă comparativ cu gliclazidă ca monoterapie a fost prelungit până la doi ani, pentru evaluarea intervalului de timp până la eșuarea tratamentului (definită prin valoarea de HbA<sub>1c</sub> ≥ 8,0% după primele șase luni de tratament). Analiza Kaplan-Meier a arătat un timp mai scurt până la eșecul tratamentului la pacienții tratați cu gliclazidă, comparativ cu pioglitazonă. La doi ani, controlul glicemic (definit prin HbA<sub>1c</sub> < 8,0%) a fost susținut la 69% dintre pacienții tratați cu pioglitazonă, comparativ cu 50% dintre cei tratați cu gliclazidă. În cadrul unui studiu de doi ani cu tratament asociat, în care s-au comparat pioglitazona și gliclazida asociate metforminei, controlul glicemic măsurat ca modificarea medie față de valorile inițiale ale HbA<sub>1c</sub>, a fost similar între grupele de tratament, după un an. Rata de deteriorare a HbA<sub>1c</sub> în al doilea an a fost mai mică la pioglitazonă decât la gliclazidă.

Într-un studiu controlat cu placebo, pacienți cu control glicemic neadecvat chiar după o perioadă de trei luni de optimizare a dozei de insulină au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo pentru 12 luni. Pacienții cărora li s-a administrat pioglitazonă au avut o scădere medie a HbA<sub>1c</sub> de 0,45% față de cei care au continuat tratamentul cu insulină în monoterapie și o scădere a dozei de insulină în cadrul grupului tratat cu pioglitazonă.

Analiza HOMA arată că pioglitazona îmbunătățește funcționarea celulei beta, crescând în același timp sensibilitatea la insulină. Studiile clinice cu o durată de doi ani au demonstrat menținerea acestui efect.

În cadrul studiilor clinice cu o durată de un an, pioglitazona a prezentat sistematic o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a proporției albumină/creatinină, comparativ cu valorile inițiale.

Efectul pioglitazonei (monoterapie 45 mg față de placebo) a fost studiat în cadrul unui studiu clinic cu durată redusă, de 18 săptămâni, efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Pioglitazona a fost asociată cu o creștere importantă în greutate. Țesutul adipos visceral a scăzut în mod semnificativ, observându-se în același timp o creștere a masei de țesut adipos extra-abdominal. Modificările similare ale distribuției țesutului adipos la pioglitazonă au fost însoțite de o îmbunătățire a sensibilității la insulină. În majoritatea studiilor clinice, s-au observat scăderi ale concentrațiilor trigliceridelor plasmatiche totale și acizilor grași liberi și creșteri ale concentrațiilor de HDL colesterol comparativ cu placebo, cu creșteri mici dar fără semnificație clinică, ale concentrațiilor de LDL colesterol. În cadrul studiilor clinice cu o durată de până la doi ani, pioglitazona a redus concentrația plasmatică a trigliceridelor totale și a acizilor grași liberi și a crescut concentrațiile de HDL colesterol, comparativ cu placebo, metformină sau gliclazidă. Comparativ cu placebo, pioglitazona nu a determinat creșteri semnificative din punct de vedere statistic ale valorilor de LDL colesterol, fiind observate în același

timp reduceri la metformină și gliclazidă. În cadrul unui studiu cu o durată de 20 săptămâni, în afară de reducerea valorilor trigliceridelor în condiții de post alimentar, pioglitazona a redus hipertrigliceridemia postprandială printr-un efect atât asupra trigliceridelor absorbite, cât și a celor sintetizate hepatic. Aceste efecte au fost independente de efectele pioglitazonei asupra glicemiei și au fost semnificativ diferite din punct de vedere statistic de glibenclamidă.

În studiul PROactive, un studiu care a evaluat efectele cardiovasculare, 5238 pacienți cu diabet tip 2 și boală preexistentă severă la nivelul vaselor mari au fost randomizați pe pioglitazonă sau placebo ca supliment al medicației existente antidiabetice și cardiovasculare pentru o perioadă de până la 3,5 ani. Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 62 ani; durata medie a bolii diabetice a fost 9,5 ani. Aproximativ o treime din pacienți urmau tratament cu insulină în asociere cu metformina și/sau o sulfoniluree. Pentru a fi eligibili pacienții trebuiau să fi avut una sau mai multe din următoarele: infarct miocardic, accident vascular cerebral, intervenție cardiacă percutanată sau bypass arterial coronarian cu implant, sindrom coronarian acut, boală arterială coronariană sau boală arterială obstructivă periferică. Aproape jumătate dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și aproximativ 20% au avut un accident vascular cerebral. Aproximativ jumătate dintre pacienții incluși în studiu au avut cel puțin două dintre criteriile de antecedente cardiovasculare necesare intrării în studiu. Aproape toți subiecții (95%) urmau tratament cu medicamente cardiovasculare (beta-blocante, inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II, blocanți ai canalelor de calciu, nitrați, diuretice, acid acetilsalicilic, statine, fibrați).

Deși studiul a eșuat în demonstrarea obiectivului primar, reprezentat de o combinație a mortalităților de orice cauză, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral, sindrom coronarian acut, amputație majoră de membru inferior, revascularizare coronariană și revascularizare a membrului inferior, rezultatele sugerează că nu există motive de îngrijorare la nivel cardiovascular privind administrarea pe termen lung a pioglitazonei. Totuși, incidența edemelor, a creșterii în greutate și a insuficienței cardiace au fost crescute. Nu a fost observată o creștere a mortalității datorate insuficienței cardiace.

### Metformina

Metformina este o biguanidă cu efecte antidiabetice, reducând atât concentrația de glucoză plasmatică bazală, cât și postprandială. Nu stimulează secreția de insulină și, de aceea, nu produce hipoglicemie.

Metformina poate acționa prin trei mecanisme:

- prin diminuarea producerii de glucoză hepatică, inhibând gluconeogeneza și glicogenoliza
- în mușchi, crescând ușor sensibilitatea la insulină și îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic
- prin întârzierea absorbției de glucoză la nivel intestinal.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen, acționând asupra sintezei glicogenului. Metformina crește capacitatea de transport a anumitor tipuri de transportori ai glucozei la nivelul membranei (GLUT-1 și GLUT-4).

La om, pe lângă acțiunea sa asupra glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidelor. Acest aspect a fost demonstrat la doze terapeutice în cadrul studiilor clinice controlate, pe termen mediu sau lung: metformina reduce nivelul colesterolului total, LDL colesterolului și al trigliceridelor.

Studiul randomizat prospectiv (UKPDS) a stabilit beneficiile pe termen lung ale controlului intensiv al glicemiei sanguine la diabetul zaharat de tip 2. Analiza rezultatelor în cazul pacienților supraponderali tratați cu metformină după eșecul regimului alimentar utilizat exclusiv a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de complicații legate de diabet, în grupul tratat cu metformină (29,8 evenimente / 1000 pacient-ani) față de regim alimentar utilizat exclusiv (43,3 evenimente / 1000 ani-pacient),  $p = 0,0023$ , și față de grupurile cu tratament asociat cu

- sulfoniluree și cu insulină sub formă de monoterapie (40,1 evenimente / 1000 pacient-ani),  
 $p = 0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate legată de diabet: metformină 7,5 evenimente / 1000 pacient-ani, regim alimentar utilizat exclusiv 12,7 evenimente / 1000 pacient-ani,  $p = 0,017$
  - o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate globală: metformină 13,5 evenimente / 1000 pacient-ani față de regim alimentar utilizat exclusiv 20,6 evenimente / 1000 pacient-ani ( $p = 0,011$ ) și față de grupurile cu tratament combinat cu sulfoniluree și cu insulină sub formă de monoterapie 18,9 evenimente / 1000 pacient-ani ( $p = 0,021$ )
  - o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente / 1000 pacient-ani, regim alimentar utilizat exclusiv 18 evenimente / 1000 pacient-ani, ( $p = 0,01$ ).

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Competact la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabet zaharat de tip 2. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Competact

Studiile de bioechivalență efectuate la voluntari sănătoși au arătat că Competact este bioechivalent cu administrarea de pioglitazonă și metformină sub formă de comprimate separate.

Ingestia de alimente nu a avut nici un efect asupra ASC și  $C_{max}$  ale pioglitazonei, atunci când Competact a fost administrat la voluntari sănătoși. Cu toate acestea, în cazul metforminei, ASC și  $C_{max}$  medii au fost mai scăzute (13%, respectiv 28%) după ingestia de alimente.  $T_{max}$  a fost întârziat de către ingestia de alimente cu aproximativ 1,9 ore în cazul pioglitazonei și cu 0,8 ore în cazul metforminei.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale substanțelor active din Competact, luate individual.

### Pioglitazona

#### *Absorbție*

După administrarea orală, pioglitazona este absorbită rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime de pioglitazonă în formă nemodificată sunt atinse în general după 2 ore de la administrare. S-au observat creșteri proporționale ale concentrației plasmatice la doze între 2 și 60 mg. Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 4-7 zile de administrare. Administrarea de doze repetate nu determină acumularea de compus parental sau de metaboliți. Absorbția nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea absolută este de peste 80%.

#### *Distribuție*

La om, volumul de distribuție estimat este de 0,25 l/kg.

Pioglitazona și toți metaboliții activi se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (> 99%).

#### *Metabolizare*

Pioglitazona se metabolizează hepatic extensiv prin hidroxilarea grupărilor metilen alifatică. Aceasta se realizează în mod predominant pe calea citocromului P450 2C8, cu toate că pot fi implicate și alte izoforme, într-o mai mică măsură. Trei dintre cei șase metaboliți identificați sunt activi (M-II, M-III și M-IV). Dacă sunt luate în considerare activitatea, concentrațiile și legarea de proteine, pioglitazona și metabolitul M-III contribuie la eficacitate în aceeași măsură. Pe această bază, contribuția M-IV la eficacitate este de aproximativ trei ori mai mare decât cea a pioglitazonei, în timp ce eficacitatea relativă a M-II este minimă.

Studiile *in vitro* nu au demonstrat că pioglitazona inhibă vreun subtip al citocromului P450. Nu există niciunefect inductor asupra principalelor izoenzime P450 1A, 2C8/9 și 3A4 la om.

Studiile de interacțiune au arătat că pioglitazona nu are nici un efect semnificativ asupra farmacocineticii sau a farmacodinamiei digoxinei, warfarinei, fenprocumonei și metforminei. S-a raportat că administrarea concomitentă de pioglitazonă și gemfibrozil (un inhibitor al citocromului P450 2C8) sau rifampicină (un inductor al citocromului P450 2C8) crește și respectiv reduce concentrația plasmatică de pioglitazonă (vezi pct. 4.5).

#### *Eliminare*

La om, după administrarea orală de pioglitazonă marcată cu izotop radioactiv, aceasta s-a regăsit în principal în materiile fecale (55%) și în cantitate mai mică în urină (45%). La animale, în urină sau în materiile fecale poate fi detectată numai o cantitate mică de pioglitazonă sub formă nemodificată. La om, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a pioglitazonei sub formă nemodificată este de 5-6 ore, iar pentru metaboliții săi activi totali de 16-23 ore.

#### *Vârșnici*

Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru sunt similari la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste și la subiecții tineri.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală, concentrațiile plasmatică ale pioglitazonei și ale metaboliților acesteia sunt mai reduse decât cele observate la subiecții cu funcție renală normală, însă clearance-ul oral al substanței parentale este similar. Astfel, concentrația plasmatică de pioglitazonă liberă (nelegată) este nemodificată.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Concentrația plasmatică de pioglitazonă este nemodificată, însă cu un volum de distribuție crescut. Prin urmare, clearance-ul intrinsec este redus, însoțit de o fracție mai mare de pioglitazonă nelegată.

### Metformina

#### *Absorbție*

După administrarea orală a unei doze de metformină,  $t_{max}$  este atins în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a unui comprimat de 500 mg de metformină este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După administrarea orală a unei doze, fracția neabsorbită recuperată în materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrarea orală, absorbția de metformină este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției de metformină nu este liniară. La dozele obișnuite de metformină și la schemele obișnuite de dozare, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse în interval de 24-48 ore și sunt în general mai mici de 1  $\mu\text{g/ml}$ . În cadrul studiilor clinice controlate, concentrațiile plasmatică maxime de metformină ( $C_{max}$ ) nu au depășit 4  $\mu\text{g/ml}$ , chiar și la doze maxime.

Ingestia de alimente scade gradul absorbției metforminei și întârzie ușor absorbția. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a observat o concentrație plasmatică maximă redusă cu 40%, o reducere cu 25% a ASC și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatică maxime. Relevanța clinică a acestei reduceri nu este cunoscută.

#### *Distribuție*

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. Metformina se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și apare aproximativ în același timp. Este cel mai probabil ca hematiile să reprezinte un al doilea compartiment de distribuție.  $V_d$  mediu a variat între 63 și 276 l.

#### *Metabolizare*

Metformina este excretată sub formă nemodificată în urină. La om nu au fost identificați metaboliți.

### *Eliminare*

Clearance-ul renal al metforminei este > 400 ml/min, indicând că metformina se elimină prin filtrare glomerulară și prin secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal, este de aproximativ 6,5 ore. În cazul existenței unei insuficiențe renale, clearance-ul renal scade proporțional cu cel al creatininei și, astfel, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, determinând concentrații crescute de metformină în plasmă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii la animale cu combinația de substanțe din Competact. Următoarele date reprezintă constatări în cadrul studiilor efectuate cu pioglitazonă sau metformină, luate individual.

#### Pioglitazonă

În cadrul studiilor de toxicitate, au apărut sistematic creșterea volumului plasmatic după hemodiluție, anemie și hipertrofie cardiacă excentrică reversibilă după administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani, câini și maimuțe. În plus, s-au observat creșteri ale depozitelor adipoase și a infiltrărilor. Aceste constatări s-au observat la speciile respective în concentrații plasmatice ≤ 4 ori expunerea clinică. Limitarea creșterii fătului a fost evidentă în cadrul studiilor efectuate cu pioglitazonă, la animale. Acest fapt a fost atribuit acțiunii pioglitazonei de diminuare a hiperinsulinemiei materne și rezistenței crescute la insulină care apare în timpul gestației, reducând prin urmare disponibilitatea substraturilor metabolice pentru creșterea fătului.

Pioglitazona a fost lipsită de potențial genotoxic în cadrul unei serii largi de teste de genotoxicitate efectuate *in vivo* și *in vitro*. S-a evidențiat o incidență crescută a hiperplaziei (masculi și femele) și a tumorilor (masculi) epitelului vezicii urinare la șobolanii tratați cu pioglitazonă timp de maxim 2 ani.

S-a emis ipoteza că formarea și prezența calculilor urinari, urmate de iritație și hiperplazie stau la baza mecanismului de apariție a răspunsului carcinogen observat la șobolanii masculi. Un studiu cu durată de 24 de luni efectuat la șobolani masculi, privind mecanismul de apariție a tumorilor a demonstrat că administrarea pioglitazonei a determinat creșterea incidenței modificărilor hiperplazice la nivelul vezicii urinare. Acidificarea alimentației a determinat scăderea semnificativă dar nu completă a incidenței de apariție a tumorilor. Prezența microcristalelor a crescut răspunsul hiperplazic dar nu a fost considerată ca fiind cauza principală a modificărilor hiperplazice. Relevanța la om a acestor constatări efectuate la șobolanii masculi nu poate fi exclusă.

La șoarecii de ambele sexe nu a existat răspuns carcinogen. Hiperplazia vezicii urinare nu s-a constatat la câinii sau maimuțele tratate cu pioglitazonă timp de până la 12 luni.

În cadrul unui model animal de polipoză adenomatoasă familială, tratamentul cu alte două tiazolidinedione a crescut multiplicarea tumorală la nivelul colonului. Relevanța acestei constatări nu este cunoscută.

#### Metformină

Datele preclinice pentru metformină nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.



## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină  
Povidonă (K30)  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză  
Macrogol 8000  
Talc  
Dioxid de titan (E171).

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din aluminiu/aluminiu.  
Ambalaje cu 56, 112.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28/07/2006  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25/04/2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

08/2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.