

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ratio-PIOGLITAZONE

Comprimés de chlorhydrate de pioglitazone
à 15 mg, 30 mg et 45 mg (sous forme de chlorhydrate de pioglitazone)

Antidiabétique

ratiopharm inc.
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 1^{er} février 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 158 097

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
CONSERVATION ET STABILITÉ	25
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ...	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	49

Pr ratio-PIOGLITAZONE

Chlorhydrate de pioglitazone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 15 mg, 30 mg, 45 mg	Lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose calcique et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Indications

ratio-PIOGLITAZONE (chlorhydrate de pioglitazone) est indiqué en monothérapie dans les cas de diabète de type 2 (diabète sucré non insulino-dépendant, DNID) lorsque le régime alimentaire et l'exercice seuls ne parviennent pas à réduire la glycémie.

ratio-PIOGLITAZONE est également indiqué en association avec une sulfonylurée ou de la metformine lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés à la monothérapie ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.

Usage clinique

On recommande le traitement des patients pendant une période suffisante pour évaluer le changement de l'HbA_{1c}, à moins que le contrôle de la glycémie ne se détériore.

Le traitement du diabète de type 2 devrait aussi comporter des conseils en nutrition, une perte de poids s'il y a lieu, et de l'exercice. Ces efforts importent non seulement pour le traitement principal du diabète de type 2, mais aussi pour le maintien de l'efficacité du traitement médicamenteux.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucune différence significative quant à l'efficacité et à l'innocuité n'a été observée entre ces patients et les sujets plus jeunes dans les essais cliniques sur le chlorhydrate de pioglitazone.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de pioglitazone chez l'enfant n'ont pas été établies. Le chlorhydrate de pioglitazone n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

ratio-PIOGLITAZONE (chlorhydrate de pioglitazone) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- État cardiaque de classe I à IV selon les critères de la New York Heart Association (NYHA);
- Hypersensibilité connue à ce produit ou à l'un ou l'autre de ses constituants;
- insuffisance hépatique grave (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hépatiques);
- Grossesse. L'insuline est recommandée pendant la grossesse pour maîtriser la glycémie. Il ne faut pas administrer d'antidiabétiques oraux (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Grossesse);
- Cancer de la vessie évolutif ou antécédents de cancer de la vessie;
- Hématurie macroscopique n'ayant pas fait l'objet d'investigations.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'effet du chlorhydrate de pioglitazone sur la morbidité et la mortalité n'a pas été établi.

Le chlorhydrate de pioglitazone exerce son effet antihyperglycémiant uniquement en présence d'insuline. ratio-PIOGLITAZONE ne devrait donc pas être utilisé pour le traitement du diabète de type 1, ni pour celui de l'acidocétose diabétique.

L'utilisation de ratio-PIOGLITAZONE en association avec l'insuline n'est pas indiquée (*voir* ESSAIS CLINIQUES). L'utilisation de **ratio-PIOGLITAZONE** en association avec la metformine ET une sulfonylurée (trithérapie) n'est pas indiquée.

Gain pondéral : Le chlorhydrate de pioglitazone peut être associé à une prise de poids. Au cours des études contrôlées sur la monothérapie, les sujets ont pris en moyenne 0,5 à 2,8 kg. Au cours des études sur le traitement d'association, les sujets ont pris en moyenne 0,95 à 3,0 kg. Si la prise de poids est excessive, il faut réévaluer le traitement (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Fractures : Dans le cadre d'une analyse avec mise en commun d'essais cliniques à répartition aléatoire, contrôlés et à double insu, une augmentation de la fréquence des fractures osseuses a été observée chez les patientes prenant du chlorhydrate de pioglitazone par rapport à celles prenant un agent de comparaison autre qu'une TZD ou un placebo (2,6 % c. 1,7 %). La majorité de ces fractures touchaient les membres supérieurs distaux ou

inférieurs distaux. Le risque de fracture devrait être pris en considération chez tous les patients traités par **ratio-PIOGLITAZONE**.

Pouvoir carcinogène ou mutagène

Voir PARTIE II, TOXICOLOGIE, Études animales.

Appareil cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive : Seules ou en association avec d'autres agents antidiabétiques, les thiazolidinediones, comme ratio-PIOGLITAZONE, peuvent causer une rétention liquidienne, manifestation susceptible d'entraîner une insuffisance cardiaque. Dans de très rares cas, cette rétention liquidienne peut prendre la forme d'un gain pondéral rapide et excessif. Il faut surveiller les signes et symptômes d'effets indésirables associés à la rétention liquidienne et à l'insuffisance cardiaque chez tous les patients sous thiazolidinediones, en particulier chez les patients exposés à l'insuffisance cardiaque et chez ceux qui prennent aussi des médicaments qui augmentent les taux d'insuline (p. ex. des sulfonylurées) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Les thiazolidinediones, comme ratio-PIOGLITAZONE, ont été associées à des cas d'insuffisance cardiaque parfois difficiles à traiter sans interruption préalable du traitement. L'administration de ratio-PIOGLITAZONE doit être interrompue en cas de détérioration de l'état cardiaque.

Étant donné que la pioglitazone peut causer ou exacerber une insuffisance cardiaque, on déconseille de commencer un traitement par cet agent en présence de syndrome coronarien aigu, les patients qui en sont victimes étant de ce fait davantage exposés à l'insuffisance cardiaque. On doit en outre envisager une interruption du traitement pendant la phase aiguë du syndrome.

ratio-PIOGLITAZONE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classes I, II, III ou IV selon les critères de la NYHA. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (état cardiaque de classes III et IV entre autres) n'ont pas été admis dans les essais cliniques (voir ESSAIS CLINIQUES).

Œdème : ratio-PIOGLITAZONE doit être administré avec prudence en présence d'œdème. Au cours des études cliniques contrôlées par placebo, la fréquence des cas d'œdème — possiblement dose-dépendante — a été plus élevée chez les patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone que chez les patients du groupe témoin (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Pour des renseignements sur l'œdème maculaire, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie : Aucun cas d'hypoglycémie documentée n'a été observé au cours de l'administration de pioglitazone en monothérapie, effet qui ne devrait pas survenir compte

tenu du mode d'action de ce médicament. Toutefois, les patients qui reçoivent du chlorhydrate de pioglitazone en association avec d'autres agents hypoglycémisants (p. ex., avec des agents insulinosécréteurs) peuvent être exposés à l'hypoglycémie, aussi une réduction de la dose de l'un ou de l'autre agent peut-elle être nécessaire.

Système génito-urinaire

Cancer de la vessie :

Les données précliniques et cliniques et les résultats d'une étude observationnelle donnent à penser que les utilisateurs de la pioglitazone présentent un risque accru de cancer de la vessie. Les données observationnelles semblent en outre indiquer que le risque de cancer de la vessie augmente avec la durée d'utilisation. Ne pas utiliser chez les patients atteints d'un cancer de la vessie actif ou ayant des antécédents de cancer de la vessie.

Une étude de carcinogénicité de deux ans a été menée chez des rats mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 63 mg/kg (environ 14 fois la dose orale maximale de 45 mg recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²). Des tumeurs induites par le médicament n'ont été observées dans aucun organe, sauf la vessie. Des néoplasmes bénins ou malins des cellules transitionnelles ont été observés chez les rats mâles ayant reçu 4 mg/kg par jour ou plus (dose à peu près égale à la dose orale maximum recommandée en mg/m² chez l'humain). Une étude d'une durée de deux ans sur le pouvoir carcinogène de la pioglitazone a été menée chez des souris mâles et des souris femelles, qui ont reçu des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg par jour (environ 11 fois la dose orale maximum recommandée en mg/m² chez l'être humain). On n'a pas observé de tumeurs induites par le médicament dans aucun organe.

La fréquence de cancers de la vessie, dans deux études de 3 ans visant à comparer la pioglitazone avec un placebo ou avec le glyburide, s'est élevée à 0,44 % (16 patients sur 3656) chez ceux qui recevaient la pioglitazone, comparativement à 0,14 % (5 patients sur 3679) chez ceux qui n'en avaient pas reçu. Après exclusion des patients dont l'exposition au médicament à l'étude était inférieure à un an au moment du diagnostic, il ne restait plus que 6 cas (0,16 %) parmi les patients sous pioglitazone, contre deux (0,05 %) dans le groupe placebo.

Un rapport provisoire de 5 ans d'une étude observationnelle de cohortes menée pendant 10 ans chez des patients atteints de diabète (étude KPNC) a révélé une augmentation non significative du risque de cancer de la vessie chez les sujets ayant déjà été exposés à la pioglitazone, comparativement aux sujets n'ayant jamais été exposés à la pioglitazone (RR : 1,2 [IC à 95 % : 0,9-1,5]). Une durée de traitement par la pioglitazone supérieure à 12 mois, comparativement à aucune exposition, a été associée à un risque accru (RR : 1,4 [IC à 95 % : 0,9-2,1]), ce qui était statistiquement significatif après plus de 24 mois d'utilisation de la pioglitazone (RR : 1,4 [IC à 95 % : 1,03-2,0]). Les résultats intérimaires de cette étude donnent à penser que la prise de pioglitazone pendant plus de 12 mois augmente le risque relatif de cancer de la vessie de 40 % au cours d'une année donnée, le faisant passer

d'environ 7 cas sur 10 000 (sans la pioglitazone) à environ 10 cas sur 10 000 (avec la pioglitazone), ce qui équivaut à une augmentation absolue de 3 cas sur 10 000.

Les cas de cancer de la vessie ont été plus fréquents dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés sur la pioglitazone (19 cas sur 12 506, 0,15 %) que dans les groupes témoins (7 cas sur 10 212, 0,07 %) (RR = 2,64 [IC à 95 % : 1,11-6,31, $p = 0,029$]). Après avoir exclu les patients dont l'exposition au médicament à l'étude était inférieure à un an au moment du diagnostic de cancer de la vessie, on a observé 7 cas (0,06 %) de cancer avec la pioglitazone et 2 cas (0,02 %) dans les groupes témoins. Les données épidémiologiques disponibles semblent également montrer une légère augmentation du risque de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone, en particulier chez les patients traités le plus longtemps et avec les doses cumulatives les plus élevées. Un risque possible après une utilisation à court terme ne peut être exclu.

Avant d'instaurer un traitement par la pioglitazone, on doit évaluer les facteurs de risque du cancer de la vessie, dont les suivants : âge, tabagisme actif ou antérieur, antécédents familiaux de cancer de la vessie, exposition à des produits chimiques en milieu de travail ou à certains traitements contre le cancer, tels que la cyclophosphamide et la radiothérapie à l'abdomen ou au bassin. Toute hématurie macroscopique doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par la pioglitazone.

Il faut prévenir les patients à qui on a prescrit de la pioglitazone de consulter un médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes, tels que la dysurie ou une urgence mictionnelle, apparaissent pendant le traitement, puisqu'ils peuvent être des symptômes d'un cancer de la vessie.

Effets hématologiques

Dans toutes les études cliniques, les valeurs moyennes de l'hémoglobine ont diminué de 2 % à 4 % chez les patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone, mais sont demeurées en tout temps dans les limites de la normale (y compris en traitement continu allant jusqu'à 18 mois). Dans toutes les études, un taux d'hémoglobine inférieur à 120 g/L pour un homme ou à 100 g/L pour une femme constituait un critère d'exclusion. Dans les études portant sur la monothérapie, le taux moyen d'hémoglobine est passé de 151 à 147 g/L, l'éventail des valeurs se situant dans les 10 % des taux les plus bas entre 111 et 125 g/L. Dans une prolongation ouverte de 84 semaines additionnelles d'une étude en monothérapie, le taux d'hémoglobine a peu changé, passant de 151 à 143 g/L. Dans les études portant sur le traitement d'association, le taux moyen d'hémoglobine est passé de 147 à 142 g/L, l'éventail des valeurs se situant dans les 10 % des taux les plus bas entre 100 et 124 g/L. Dans une étude de suivi de longue durée et en mode ouvert sur le traitement d'association, le taux d'hémoglobine avait peu changé au bout de 72 semaines, passant de 147 à 138 g/L. Ces modifications, possiblement dues à une augmentation du volume plasmatique, n'ont été associées à aucun effet hématologique clinique important (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biologiques anormaux).

Effets hépatiques

De rares cas de lésions hépatocellulaires graves ont été signalés relativement aux thiazolidinediones. **Le traitement par ratio-PIOGLITAZONE ne doit pas être amorcé si les taux initiaux d'enzymes hépatiques sont élevés (ALT > 2,5 fois la LSN).**

Bien que les données tirées des études cliniques à notre disposition ne révèlent aucune preuve d'hépatotoxicité ou de hausses de l'ALT déclenchées par le chlorhydrate de pioglitazone, la pioglitazone possède le même cycle thiazolidinedione que la troglitazone, qui elle a été associée à une hépatotoxicité idiosyncrasique et à de rares cas d'insuffisance hépatique, de greffes de foie et de décès. Il convient de vérifier les enzymes hépatiques chez tous les patients avant d'instaurer un traitement par ratio-PIOGLITAZONE. Une fois le traitement par ratio-PIOGLITAZONE commencé, on recommande de vérifier les enzymes hépatiques périodiquement selon le jugement clinique du professionnel de la santé, lorsque les valeurs initiales sont normales. Lorsque celles-ci sont légèrement élevées (taux d'ALT 1 à 2,5 fois la limite supérieure de la normale) au départ ou pendant le traitement par ratio-PIOGLITAZONE, il y a lieu de rechercher la cause de cette hausse. L'instauration d'un traitement par ratio-PIOGLITAZONE, ou sa poursuite, en présence de légères hausses des enzymes hépatiques doit s'effectuer avec prudence et comporter un suivi clinique rigoureux et approprié, incluant des dosages plus fréquents des enzymes hépatiques, afin de déterminer si les hausses se résorbent ou s'aggravent. Dès que les taux d'ALT augmentent à > 3 fois la limite supérieure de la normale pendant un traitement par ratio-PIOGLITAZONE, il faut révéifier les enzymes hépatiques le plus tôt possible. Si les taux d'ALT demeurent > 3 fois la limite supérieure de la normale ou que le patient est atteint de jaunisse, interrompre le traitement par ratio-PIOGLITAZONE (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). (Pour le traitement en présence d'insuffisance hépatique, voir la section Populations particulières.)

Effets ophtalmologiques

L'apparition ou l'aggravation de l'œdème maculaire avec diminution de l'acuité visuelle ont été signalées à de très rares occasions après la mise en marché du chlorhydrate de pioglitazone. Dans certains cas, les troubles de la vue ont disparu ou les symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de pioglitazone. Les médecins doivent envisager la possibilité d'un œdème maculaire lorsque les patients signalent des problèmes d'acuité visuelle (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Rapports de pharmacovigilance).

Fonction sexuelle/reproduction

Chez les patientes anovulatoires préménopausées et insulino-résistantes, l'administration de thiazolidinediones, y compris ratio-PIOGLITAZONE, peut entraîner une reprise de l'ovulation. Ces patientes sont susceptibles de devenir enceintes si aucune mesure adéquate de contraception n'est utilisée.

Populations particulières

Grossesse

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. ratio-PIOGLITAZONE ne doit pas être administré pendant la grossesse. Les données actuelles suggèrent fortement l'existence d'un lien entre une augmentation anormale de la glycémie pendant la grossesse et une plus grande fréquence d'anomalies congénitales, ainsi qu'une augmentation de la morbidité et de la mortalité néonatales. La plupart des experts recommandent l'administration d'insuline pendant la grossesse, afin de maintenir la glycémie le plus près possible de la normale.

Pour plus d'information, voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie.

Allaitement

La pioglitazone est sécrétée dans le lait des rates en lactation. On ignore si le chlorhydrate de pioglitazone est sécrété dans le lait humain. Puisque de nombreux médicaments passent dans le lait humain, ratio-PIOGLITAZONE ne devrait pas être administré aux femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de pioglitazone chez l'enfant n'ont pas été établies. Le chlorhydrate de pioglitazone n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Environ 500 participants aux essais cliniques contrôlés contre placebo portant sur le chlorhydrate de pioglitazone étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative quant à l'efficacité et à l'innocuité n'a été observée entre ces patients et les sujets plus jeunes.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Glycémie à jeun et HbA_{1c} doivent être mesurées périodiquement, afin de vérifier la réponse thérapeutique à ratio-PIOGLITAZONE et de voir si la maîtrise de la glycémie est adéquate. On recommande de vérifier les enzymes hépatiques chez tous les patients avant le début du traitement, puis périodiquement par la suite si le médecin le juge à propos (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hépatiques *et* EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biochimiques anormaux).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans les essais cliniques à l'échelle mondiale, plus de 3 700 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités par le chlorhydrate de pioglitazone. La plupart des effets indésirables sont survenus à une fréquence similaire dans les groupes traités par le chlorhydrate de pioglitazone seul et les groupes traités en concomitance par une sulfonylurée ou de la metformine.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le tableau I montre le taux d'incidence global et les types de réactions indésirables signalées au cours des essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'administration du chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie à raison de 7,5, de 15, de 30 ou de 45 mg une fois par jour.

Tableau I — Études cliniques contrôlées par placebo sur le chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie : Effets indésirables signalés par ≥ 5 % des patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone.

	Pourcentage de patients	
	Placebo n = 259	Chlorhydrate de pioglitazone n = 606
Infections des voies respiratoires supérieures	8,5	13,2
Céphalées	6,9	9,1
Sinusite	4,6	6,3
Myalgie	2,7	5,4
Troubles dentaires	2,3	5,3
Aggravation du diabète	8,1	5,1
Pharyngite	0,8	5,1

En outre, 4,8 % des patients prenant le chlorhydrate de pioglitazone ont présenté un œdème, par rapport à 1,2 % de ceux prenant un placebo. Au cours d'une étude ouverte complémentaire à long terme sur la monothérapie, la fréquence cumulative de l'œdème a été de 6,0 % avec le chlorhydrate de pioglitazone. Des douleurs thoraciques ont été signalées chez 2,3 % des patients sous pioglitazone en monothérapie comparativement à 1,5 % chez ceux sous placebo. La fréquence cardiaque et les troubles du rythme cardiaque ont été rapportés chez 1,0 % des patients prenant du chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie par rapport à 1,2 % de ceux sous placebo. L'hypoglycémie est survenue chez 1,2 % des patients sous chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie par rapport à aucun patient sous placebo.

Les effets indésirables liés au médicament qui ont été souvent rapportés (fréquence > 1 %, < 10 %) et dépassant d'au moins 0,5 % la fréquence de ceux sous placebo dans le cadre d'études à double insu et contrôlées par placebo sur le chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie étaient : troubles visuels, infection des voies respiratoires supérieures, gain pondéral et hypoesthésie.

Les types d'effets indésirables signalés lorsque le chlorhydrate de pioglitazone était employé en association avec une sulfonyleurée (N = 373) ou de la metformine (N = 168) étaient généralement semblables à ceux qui ont été signalés avec le chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie. Le tableau II montre les effets indésirables le plus fréquemment observés au cours des études sur la prise concomitante d'une sulfonyleurée ou de metformine.

Tableau II — Études contrôlées par placebo sur le chlorhydrate de pioglitazone en association avec une sulfonyleurée ou de la metformine : Effets indésirables signalés par ≥ 5 % des patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone dans l'un ou l'autre des groupes

Traitements d'association	Pourcentage de patients			
	Sulfonyleurée		Metformine	
Groupe de traitement	Placebo n = 187	Chlorhydrate de pioglitazone n = 373	Placebo n = 160	Chlorhydrate de pioglitazone n = 168
Infections des voies respiratoires supérieures	15,5	16,6	15,6	15,4
Blessure accidentelle	8,6	3,5	3,8	4,2
Œdème périphérique	2,1	5,1	2,5	4,2
Diarrhée	3,7	1,6	6,3	4,8
Céphalées	3,7	4,8	1,9	6,0

Des cas d'hypoglycémie légère ou modérée ont été signalés avec le traitement d'association par le chlorhydrate de pioglitazone et une sulfonyleurée. Dans les études à double insu sur la prise concomitante d'une sulfonyleurée, l'hypoglycémie a été plus fréquente chez les patients ayant d'abord reçu du chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg que chez ceux qui avaient reçu un placebo ou du chlorhydrate de pioglitazone à 15 mg (tableau III).

L'œdème a aussi été plus fréquent chez les patients recevant du chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg (tableau III; voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gain pondéral et Œdème).

Tableau III — Certains des effets indésirables survenus au cours des études contrôlées sur le traitement d'association

Traitement d'association	Sulfonylurée			Metformine	
	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg
N	187 (%)	184 (%)	189 (%)	160 (%)	168 (%)
Hypoglycémie	1 (0,5)	0	7 (3,7)	1 (0,6)	1 (0,6)
Œdème ¹	4 (2,1)	3 (1,6)	25 (13,2)	4 (2,5)	10 (6,0)
Hypertension	2 (1,1)	2 (1,1)	4 (2,1)	2 (1,3)	3 (1,79)
Troubles cardiaques ²	4 (2,1)	7 (3,8)	6 (3,2)	3 (1,9)	1 (0,6)
Ischémie ³	3 (1,6)	1 (0,5)	5 (2,5)	0	1 (0,6)

¹ Œdème et œdème périphérique.

² Douleur thoracique et résultats anormaux à l'ECG.

³ Angine de poitrine, infarctus du myocarde, ischémie myocardique et accident ischémique transitoire.

Au cours d'une étude de prolongation en mode ouvert, du chlorhydrate de pioglitazone a été ajouté au traitement des patients qui recevaient une sulfonylurée ou de la metformine, et la dose a été augmentée en fonction du taux d' HbA_{1c}. Certains des effets indésirables qui sont survenus au cours de cette étude de longue durée sont présentés dans le tableau IV. Cependant, l'étude ne comprenait pas de groupe placebo permettant de vérifier le taux de base des effets indésirables.

Tableau IV — Certains des effets indésirables survenus au cours d'une étude en mode ouvert sur le traitement d'association (durée médiane de 67,6 semaines)

Traitement d'association	Sulfonylurée			Metformine		
	15 mg	30 mg	45 mg	15 mg	30 mg	45 mg
N	46 (%)	81 (%)	109 (%)	5 (%)	75 (%)	74 (%)
Hypoglycémie	6 (13,0)	9 (11,1)	4 (3,7)	1 (20,0)	1 (1,3)	3 (4,1)
Œdème ¹	8 (17,4)	17 (20,9)	24 (22,0)	0	13 (17,3)	11 (14,9)
Hypertension	2 (4,3)	5 (6,2)	9 (8,3)	0	5 (6,7)	3 (4,1)
Troubles cardiaques ²	4 (8,7)	8 (9,9)	12 (11,0)	0	5 (6,7)	7 (9,5)
Ischémie ³	3 (6,5)	0	3 (2,8)	0	3 (4,0)	2 (2,7)

¹ Œdème et œdème périphérique.

² Douleur thoracique et résultats anormaux à l'ECG.

³ Angine de poitrine, infarctus du myocarde, ischémie myocardique et accident ischémique transitoire.

Dans les essais cliniques, la fréquence des abandons pour cause de réaction indésirable autre que l'hyperglycémie était semblable chez les patients recevant le placebo (2,8 %) et les patients sous chlorhydrate de pioglitazone (3,3 %).

Une prise de poids a été observée dans tous les essais cliniques, que deux patients d'ailleurs ont dû quitter en raison d'un gain pondéral excessif (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamie, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Hématologie : Dans toutes les études cliniques, les valeurs moyennes de l'hémoglobine ont diminué de 2 % à 4 % chez les patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone. Ces changements sont habituellement survenus au cours des 4 à 12 premières semaines de traitement; les valeurs sont demeurées relativement stables par la suite. Ces changements qui pourraient être liés à l'augmentation du volume plasmatique entraînée par le chlorhydrate de pioglitazone n'ont été associés à aucun effet clinique hématologique important. Les valeurs sont demeurées dans les limites de la normale en tout temps (y compris pendant le traitement continu allant jusqu'à 18 mois).

Taux de CPK : Pendant les épreuves de laboratoire requises dans le cadre des essais cliniques, des augmentations sporadiques et transitoires des taux de créatinine phosphokinase (CPK) ont été observées. Une augmentation isolée de plus de 10 fois la limite supérieure de la normale a été notée chez 9 patients (valeurs de 2 150 à 11 400 UI/L). Six de ces patients ont continué à recevoir du chlorhydrate de pioglitazone, deux patients avaient terminé le traitement à l'étude au moment de l'augmentation du taux de CPK et un patient avait cessé de prendre le médicament à l'étude à cause de cette augmentation. Ces augmentations se sont résolues sans séquelle clinique apparente. La corrélation entre ces événements et le traitement par le chlorhydrate de pioglitazone est inconnue.

Taux de transaminases sériques : Dans les essais cliniques à double insu avec répartition aléatoire, les valeurs de l'ALT étaient ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 4 des 1 526 patients traités par la pioglitazone (0,26 %) et chez 2 des 793 sous placebo (0,25 %). Pendant toutes les études cliniques menées aux États-Unis, les valeurs de l'ALT étaient ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 11 des 2 561 patients traités par la pioglitazone (0,43 %). Une hausse réversible de l'ALT a été observée chez tous les patients pour lesquels on disposait de données de suivi. Dans la population de patients traités par la pioglitazone, les valeurs moyennes de la bilirubine, de l'AST, de l'ALT, de la phosphatase alcaline et de la GGT étaient moindres à la visite finale comparativement aux valeurs initiales. Moins de 0,12 % des patients traités par la pioglitazone ont été retirés des essais cliniques en raison de résultats anormaux des épreuves fonctionnelles hépatiques.

Dans les essais cliniques précédant l'homologation du médicament, on n'a observé aucun cas de réaction médicamenteuse idiosyncrasique menant à une insuffisance hépatique.

Rapports de pharmacovigilance

Les paragraphes ci-après traitent des effets signalés dans les rapports de pharmacovigilance ainsi que des effets indésirables signalés spontanément par les patients. Or comme ces

derniers sont signalés volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence ou d'établir clairement s'il existe un lien de cause à effet avec le chlorhydrate de pioglitazone.

Après la commercialisation du chlorhydrate de pioglitazone :

- des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été signalés chez des patients présentant ou non des antécédents connus de maladie cardiaque; et
- des cas d'œdèmes pulmonaires ont été signalés.

Des cas d'hépatite et d'élévation des enzymes hépatiques à ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale ont également été signalés. Très rarement, des patients ont présenté une insuffisance hépatique avec ou sans conséquences mortelles, bien qu'aucun lien de causalité n'ait été établi.

Quelques rares cas d'apparition ou d'aggravation de l'œdème maculaire (diabétique) avec diminution de l'acuité visuelle ont été signalés pendant la période de pharmacovigilance avec la pioglitazone en monothérapie ou en traitement d'association. Les patients présentant ces problèmes ont également souvent signalé un œdème périphérique concomitant. Dans certains cas, les symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement par la pioglitazone.

Dans le cadre d'une analyse avec mis en commun d'essais cliniques à répartition aléatoire, contrôlés et à double insu, une augmentation de la fréquence des fractures osseuses a été observée chez les patientes prenant du chlorhydrate de pioglitazone par rapport à celles prenant de la metformine, une sulfonyleurée ou un placebo (2,6 % *versus* 1,7 %). La majorité de ces fractures siégeaient sur les membres supérieurs distaux ou inférieurs distaux.

De très rares cas de cancer de la vessie ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance sur l'utilisation de la pioglitazone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La pioglitazone n'a ni induit ni inhibé l'activité du cytochrome P₄₅₀ après avoir été administrée de façon prolongée à des rats ou avoir été incubée avec le cytochrome P₄₅₀ de microsomes hépatiques humains, ce qui montre les effets minimes du chlorhydrate de pioglitazone sur les voies métaboliques du foie. L'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P₄₅₀ est partiellement responsable du métabolisme de la pioglitazone.

Les patients qui prenaient des médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P₄₅₀, y compris les inhibiteurs des canaux calciques et les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, étaient acceptés dans les essais cliniques.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments suivants ont été étudiés chez des volontaires en bonne santé et ont été administrés conjointement avec le chlorhydrate de pioglitazone. Les résultats de l'étude sont présentés ci-dessous.

Contraceptifs oraux : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) et d'un contraceptif oral (1 mg de noréthindrone plus 0,035 mg d'éthinylœstradiol une fois par jour) pendant 21 jours a entraîné, pour l'éthinylœstradiol, une C_{\max} de 0,87 (0,78-0,96) et une $ASC_{(0-24\text{ h})}$ de 0,89 (0,83-0,96) (moindres carrés, $IC_{90\%}$). Aucun changement significatif ne s'est produit quant à l' $ASC_{(0-24\text{ h})}$ et à la C_{\max} de la noréthindrone. Compte tenu de la pharmacocinétique hautement variable de l'éthinylœstradiol, on ignore la portée clinique de cette observation.

Glipizide : L'administration concomitante de 45 mg de chlorhydrate de pioglitazone une fois par jour et de 5,0 mg de glipizide une fois par jour pendant 7 jours n'a pas modifié la pharmacocinétique du glipizide à l'état d'équilibre chez des volontaires sains.

Digoxine : Chez des volontaires sains, l'administration conjointe de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) et de digoxine (0,25 mg une fois par jour) pendant sept jours n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine à l'état d'équilibre.

Warfarine : Chez des volontaires sains, l'administration conjointe de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) et de warfarine pendant sept jours n'a pas perturbé la pharmacocinétique de la warfarine à l'état d'équilibre. De plus, le chlorhydrate de pioglitazone n'exerce aucun effet clinique significatif sur le temps de Quick chez les patients recevant un traitement au long cours par la warfarine.

Metformine : Après 7 jours de traitement par le chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour), l'administration concomitante de metformine (1000 mg) et de chlorhydrate de pioglitazone n'a pas modifié la pharmacocinétique de la dose unique de metformine chez des volontaires en bonne santé.

Chlorhydrate de fexofénadine : L'administration conjointe de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 7 jours avec 60 mg de fexofénadine par voie orale, deux fois par jour, n'a pas entraîné d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la pioglitazone. Cette dernière n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la fexofénadine administrée en matinée. Cependant, l'administration conjointe de chlorhydrate de pioglitazone et de fexofénadine en après-midi a entraîné, pour la fexofénadine, une C_{\max} de 1,37 (1,14-1,63) et une $ASC_{(0-t)}$ de 1,30 (1,15-1,46) (moindres carrés, $IC_{90\%}$). La portée clinique de cette variation matinée-après-midi est inconnue.

Midazolam : L'administration de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 15 jours suivie d'une dose unique de 7,5 mg de midazolam en sirop a entraîné, pour le midazolam sous forme inchangée, une C_{\max} de 0,74 (0,66-0,84) et une $ASC_{(0-\text{inf})}$ de 0,74 (0,65-0,83) (moindres carrés, $IC_{90\%}$).

Chlorhydrate de ranitidine : L'administration conjointe de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 7 jours avec de la ranitidine par voie orale deux fois par jour, soit pendant 4 jours, soit pendant 7 jours, n'a entraîné aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la pioglitazone. Le chlorhydrate de pioglitazone n'a entraîné aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la ranitidine.

Nifédipine à libération prolongée : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 7 jours avec 30 mg de nifédipine à libération prolongée par voie orale, une fois par jour, pendant 4 jours à des hommes et des femmes volontaires, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la nifédipine chez les femmes, mais, chez les hommes, elle a entraîné, pour la nifédipine sous forme inchangée, une C_{\max} de 0,75 (0,62-0,91) et une $ASC_{(0-\tau)}$ de 0,78 (0,69-0,88) (moindres carrés, IC_{90} %). Compte tenu de la pharmacocinétique hautement variable de la nifédipine, on ignore la portée clinique de cette observation.

Kétoconazole : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 7 jours et de kétoconazole à raison de 200 mg deux fois par jour a entraîné, pour la pioglitazone totale, une C_{\max} de 1,17 (1,10-1,24), une C_{\min} de 1,29 (1,23-1,35) et une $ASC_{(0-24h)}$ de 1,21 (1,16-1,25) (moindres carrés, IC_{90} %). Ces changements ne devraient pas avoir d'effet significatif sur l'efficacité clinique du chlorhydrate de pioglitazone.

Atorvastatine calcique : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 7 jours et d'atorvastatine calcique (LIPITOR[®]) à raison de 80 mg une fois par jour a entraîné, pour la pioglitazone totale, une C_{\max} de 0,78 (0,70-0,88), une C_{\min} de 0,89 (0,82-0,96) et une $ASC_{(0-24h)}$ de 0,80 (0,73-0,88) (moindres carrés, IC_{90} %). Pour ce qui est de l'atorvastatine totale, les valeurs correspondantes étaient de 0,76 (0,65-0,89) pour la C_{\max} , 0,87 (0,80-0,95) pour l' $ASC_{(0-24h)}$ et 0,96 (0,88-1,04) pour la C_{\min} .

Théophylline : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 7 jours et de théophylline à raison de 400 mg deux fois par jour n'a entraîné aucun changement de la pharmacocinétique de ces deux médicaments.

Gemfibrozil : L'administration concomitante de pioglitazone (30 mg) et de 600 mg *bid* de gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8) a entraîné une multiplication par 3 de l' ASC de la pioglitazone. À cause du risque d'effets indésirables liés à la dose, une diminution de la dose du chlorhydrate de ratio-PIOGLITAZONE pourrait être nécessaire en cas d'administration concomitante de gemfibrozil. Une surveillance étroite de la maîtrise glycémique devrait être envisagée.

Rifampicine : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (30 mg) et de 600 mg de rifampicine (un inducteur du CYP2C8) a entraîné une diminution de 54 % de l' ASC de la pioglitazone. La dose de ratio-PIOGLITAZONE pourrait devoir être augmentée lorsque ce médicament est administré avec de la rifampicine. Une surveillance étroite de la maîtrise glycémique devrait être envisagée.

Interactions médicament-aliments

ratio-PIOGLITAZONE peut être pris indépendamment des repas. Les aliments retardent légèrement le t_{max} , mais ils ne modifient pas l'ASC.

Interactions médicament-herbes médicinales

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le traitement antidiabétique devrait être individualisé. Idéalement, on devrait évaluer la réponse au traitement d'après l'HbA_{1c}, qui constitue un meilleur indicateur de la maîtrise à long terme de la glycémie que la seule glycémie à jeun. L'HbA_{1c} reflète la glycémie au cours des deux ou trois derniers mois. Dans la pratique clinique, on recommande le traitement des patients pendant une période suffisante pour évaluer le changement du taux d'HbA_{1c}, à moins que la glycémie ne soit plus maîtrisée.

Il convient de vérifier les enzymes hépatiques chez tous les patients avant d'amorcer un traitement par ratio-PIOGLITAZONE, car cet agent est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. On ne doit pas amorcer de traitement par ratio-PIOGLITAZONE si le patient présente des signes cliniques d'hépatopathie évolutive ou si son taux d'ALT sérique est > 2,5 fois la LSN. L'administration de ratio-PIOGLITAZONE doit par ailleurs être interrompue si l'ALT se maintient au-dessus de 3 fois la LSN (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets hépatiques*). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans les cas où on amorce le traitement en présence d'une hépatopathie (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières*).

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières*).

Étant donné que les réactions indésirables telles que l'œdème et le gain de poids semblent liées à la dose, il faut administrer la plus faible dose efficace.

Dose recommandée et ajustement posologique

ratio-PIOGLITAZONE se prend une fois par jour, avec ou sans repas.

La dose de ratio-PIOGLITAZONE (chlorhydrate de pioglitazone) ne devrait pas excéder 45 mg une fois par jour, car aucune étude clinique contrôlée par placebo n'a porté sur une dose quotidienne supérieure à 45 mg.

Monothérapie : Dans les cas où le régime alimentaire et l'exercice ne parviennent pas à assurer une maîtrise adéquate de la glycémie, le traitement par ratio-PIOGLITAZONE peut être amorcé à la dose de 15 ou de 30 mg une fois par jour. Lorsque la réponse à la dose initiale de ratio-PIOGLITAZONE est insuffisante, on peut augmenter la dose par paliers, jusqu'à ce qu'elle atteigne 45 mg une fois par jour.

Traitement d'association : Lorsque la glycémie ne peut être maîtrisée adéquatement par une sulfonylurée ou la metformine seules, le traitement par ratio-PIOGLITAZONE peut être instauré à la dose de 15 ou de 30 mg, 1 fois par jour. Si un patient ne répond pas adéquatement à la dose initiale, on peut augmenter la dose de ratio-PIOGLITAZONE par paliers, jusqu'à un maximum de 45 mg une fois par jour.

Chez les patients prenant une sulfonylurée, il est possible que l'on doive en réduire la dose en cas d'hypoglycémie (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Il est peu probable qu'il soit nécessaire de modifier la posologie de la metformine pour cause d'hypoglycémie.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de ratio-PIOGLITAZONE à l'heure prévue, il doit le prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli. Toutefois, si l'heure de la prochaine prise est trop rapprochée, il doit sauter la dose oubliée et poursuivre le traitement en prenant la dose suivante à l'heure prévue.

SURDOSAGE

Pendant les essais cliniques contrôlés, un cas de surdosage par le chlorhydrate de pioglitazone a été signalé. Un patient de sexe masculin a pris 120 mg par jour pendant 4 jours, puis 180 mg par jour pendant 7 jours. Le patient a affirmé n'avoir subi aucun symptôme clinique durant cette période.

En cas de surdosage, il y a lieu d'instaurer un traitement de soutien approprié en fonction des signes et symptômes cliniques du patient.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage, il faut communiquer avec le Centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de pioglitazone est un agent antidiabétique de la famille des thiazolidinediones, dont le mode d'action dépend de la présence d'insuline. Le chlorhydrate de pioglitazone diminue la résistance à l'insuline dans les régions périphériques et le foie, ce

qui entraîne respectivement une augmentation de l'élimination insulino-dépendante du glucose et une diminution de la production hépatique de glucose.

Le chlorhydrate de pioglitazone améliore le contrôle de la glycémie tout en réduisant les concentrations d'insuline circulante. Contrairement aux sulfonurées, le chlorhydrate de pioglitazone n'est pas un sécrétagogue de l'insuline. Le chlorhydrate de pioglitazone est un agoniste puissant et très sélectif des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyssomes du sous-type gamma (PPAR γ). Les récepteurs PPAR γ sont présents dans les tissus importants pour l'action de l'insuline comme le tissu adipeux, les muscles squelettiques et le foie. L'activation des récepteurs nucléaires PPAR γ module la transcription d'un certain nombre de gènes insulinosensibles participant à la régulation du métabolisme du glucose et des lipides et à la maturation des préadipocytes, principalement d'origine sous-cutanée.

L'insulinorésistance est une des principales caractéristiques de la pathogenèse du diabète de type 2. Le chlorhydrate de pioglitazone accroît la sensibilité des tissus insulino-dépendants. Le chlorhydrate de pioglitazone améliore significativement la sensibilité à l'insuline des tissus hépatiques et périphériques (muscles) chez les patients atteints de diabète de type 2. Le chlorhydrate de pioglitazone produit également des baisses significatives des marqueurs de l'hyperstimulation des cellules bêta, tels les taux d'insuline et de peptide C à jeun. Au cours d'études cliniques de 16 semaines, on a démontré que le chlorhydrate de pioglitazone améliorerait significativement les marqueurs biochimiques de la fonction des cellules bêta du pancréas.

Au cours d'études cliniques menées auprès de patients atteints de diabète de type 2, le chlorhydrate de pioglitazone a diminué l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie caractéristiques des états d'insulinorésistance, y compris le diabète de type 2. Le chlorhydrate de pioglitazone a significativement réduit l'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c} est un marqueur du contrôle glycémique à long terme) et la glycémie à jeun chez les patients atteints de diabète de type 2.

Il est courant que le taux de C-HDL soit bas et que le taux de triglycérides soit élevé chez les patients atteints de diabète de type 2. Le chlorhydrate de pioglitazone augmente significativement le taux de C-HDL et réduit le taux de triglycérides chez les patients atteints de diabète de type 2. De plus, il augmente la taille des particules de lipoprotéines de basse densité.

Le chlorhydrate de pioglitazone réduit significativement l'épaisseur de l'intima-média des artères carotides. Il produit aussi des réductions faibles mais significatives de la tension artérielle. En outre, le chlorhydrate de pioglitazone réduit significativement la microalbuminurie chez les patients atteints de diabète de type 2.

Puisque le chlorhydrate de pioglitazone améliore les effets de l'insuline circulante (en diminuant l'insulinorésistance), il n'abaisse pas la glycémie dans les modèles animaux dépourvus d'insuline endogène.

Pharmacodynamie

Les études cliniques démontrent que le chlorhydrate de pioglitazone améliore la sensibilité à l'insuline chez les patients insulino-résistants. Le chlorhydrate de pioglitazone stimule la réactivité cellulaire à l'insuline, augmente l'élimination insulino-dépendante du glucose, améliore la sensibilité du foie à l'insuline, et réduit les troubles d'homéostasie du glucose. Chez les patients atteints de diabète de type 2, la diminution de l'insulino-résistance obtenue avec le chlorhydrate de pioglitazone entraîne une baisse significative de la glycémie, des taux d'insuline plasmatique et des valeurs de l'HbA_{1c}. D'après les résultats d'études de prolongation ouvertes, les effets hypoglycémisants du chlorhydrate de pioglitazone se maintiennent pendant plus d'un an, mais la dose doit être augmentée chez certains patients pour que la réponse se maintienne. L'effet du chlorhydrate de pioglitazone survient en l'absence de perte de poids.

Le chlorhydrate de pioglitazone exerce son effet antihyperglycémiant en présence d'insuline. Comme la pioglitazone ne stimule pas l'insulinosécrétion, on ne prévoit pas d'hypoglycémie chez les patients traités par la pioglitazone seule.

Au cours des études pharmacodynamiques sur la monothérapie et le traitement d'association, l'administration de chlorhydrate de pioglitazone a été associée à des diminutions des taux d'acides gras libres.

Dans une étude contrôlée par placebo de 26 semaines à diverses doses, les taux moyens de triglycérides ont diminué dans les groupes recevant 15, 30 et 45 mg du chlorhydrate de pioglitazone, mais ils ont augmenté modérément dans le groupe placebo. Les taux moyens de C-HDL ont davantage augmenté chez les patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone que chez ceux du groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence constante entre les taux de C-LDL et de CT observés chez les patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone et ceux observés dans le groupe placebo (*voir le tableau V*).

Tableau V — Taux de lipides dans le cadre d'une étude de détermination de la posologie de 26 semaines, multicentrique et contrôlée par placebo

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg <i>qd</i>	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg <i>qd</i>	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg <i>qd</i>
Triglycérides (mmol/L)	n = 79	n = 79	n = 84	n = 77
Valeur initiale (moyenne)	2,97	3,2	2,95	2,93
Pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale (moyenne)	4,8 %	-9,0 %	-9,6 %	-9,3 %
C-HDL (mmol/L)	n = 79	n = 79	n = 83	n = 77
Valeur initiale (moyenne)	1,08	1,04	1,06	1,05
Pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale (moyenne)	8,1 %	14,1 %	12,2 %	19,1 %
C-LDL (mmol/L)	n = 65	n = 63	n = 74	n = 62
Valeur initiale (moyenne)	3,59	3,41	3,51	3,28
Pourcentage de changement par	4,8 %	7,2 %	5,2 %	6,0 %

Tableau V — Taux de lipides dans le cadre d’une étude de détermination de la posologie de 26 semaines, multicentrique et contrôlée par placebo

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg <i>qd</i>	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg <i>qd</i>	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg <i>qd</i>
rapport à la valeur initiale (moyenne)				
Cholestérol total (mmol/L)	n = 79	n = 79	n = 84	n = 77
Valeur initiale (moyenne)	5,81	5,69	5,76	5,53
Pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale (moyenne)	4,4 %	4,6 %	3,3 %	6,4 %

Dans deux autres études effectuées en monothérapie (d’une durée de 24 et de 16 semaines), les résultats cadraient généralement avec les données ci-dessus. Chez les patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone, les changements moyens par rapport aux valeurs initiales après correction en fonction des valeurs observées dans le groupe placebo ont diminué de 21 % à 23 % dans le cas des triglycérides, et ont augmenté de 5 % à 13 % dans le cas du C-HDL.

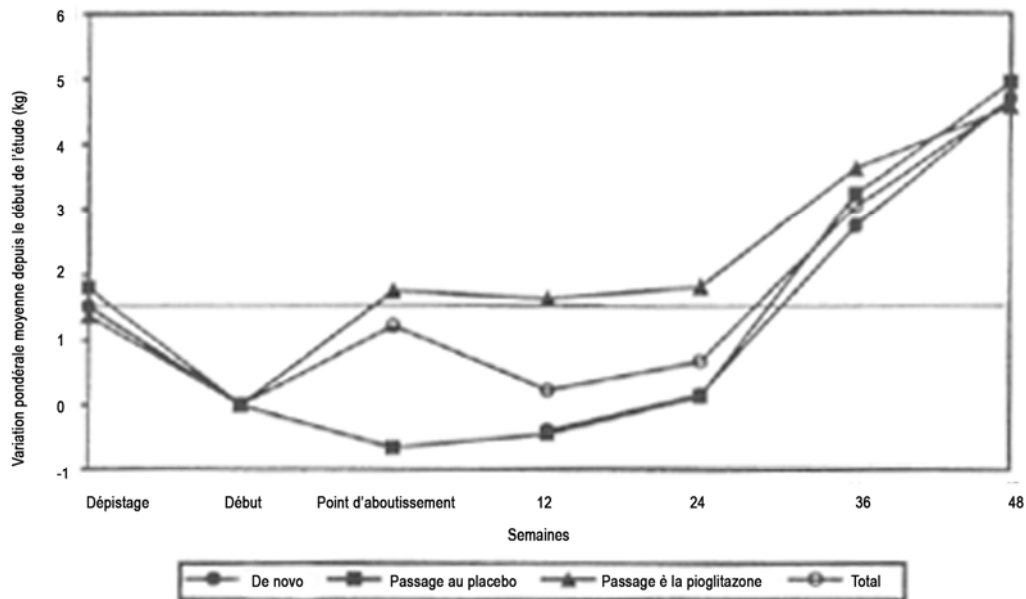
Le chlorhydrate de pioglitazone a également entraîné une hausse statistiquement significative des taux de C-HDL et de triglycérides dans deux études contrôlées sur le traitement d’association (toutes deux de 16 semaines) au cours desquelles des patients atteints de diabète de type 2 et traités par une sulfonylurée ou de la metformine ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou un traitement concomitant par le chlorhydrate de pioglitazone.

Les patients qui prenaient une statine n’ont pas été exclus des études cliniques. Chez ces patients, les augmentations moyennes du C-HDL et les baisses moyennes des triglycérides produites par le chlorhydrate de pioglitazone se sont ajoutées aux effets de la statine.

Le chlorhydrate de pioglitazone est aussi associé à une prise de poids (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et EFFETS INDÉSIRABLES*). En outre, le chlorhydrate de pioglitazone a significativement réduit les réserves de graisses viscérales (abdominales) tout en augmentant les graisses extra-abdominales. La réduction du gras viscéral est en corrélation avec une amélioration de la sensibilité à l’insuline des tissus hépatiques et périphériques.

Le graphique ci-après (figure 1) illustre le changement de poids chez les patients qui ont suivi un traitement de 48 semaines par la pioglitazone au cours d’un essai ouvert.

Figure 1. Variation pondérale moyenne depuis le début de l'étude lors de chaque visite des patients ayant suivi un traitement sans insu de 48 semaines.



Source : Fin du texte, Tableau 36.1 A

Comme l'illustre la figure 1, au bout de 48 semaines, la variation pondérale moyenne par rapport à la valeur initiale s'élevait à 5,55 kg dans le groupe recevant le médicament pour la première fois (sujets naïfs), à 6,34 kg dans le groupe passant d'un traitement à double insu par placebo à un traitement sans insu par la pioglitazone, et à 5,36 kg dans le groupe passant d'un traitement à double insu par la pioglitazone à un traitement sans insu par le même agent. Pour l'ensemble des patients, la variation pondérale moyenne depuis le début de l'étude a été de 5,56 kg. Pour l'ensemble des patients, les variations maximale et minimale observées au bout de 48 semaines après l'entrée dans cet essai ouvert sont de 21,77 kg et de -19,86 kg, respectivement (variation pondérale médiane : 4,54 kg).

Deux patients ont été retirés de l'étude en raison d'augmentations de poids signalées de 15,6 kg et de 20,8 kg, respectivement. Dans le premier cas, le chercheur a attribué la prise de poids à l'œdème, tandis que dans le second, le patient recevait 60 mg de pioglitazone et présentait des facteurs diététiques susceptibles d'avoir aussi contribué à la prise de poids. La prise de poids anormale chez certains patients peut être due à une rétention aqueuse (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème*).

Au cours de deux études contrôlées par placebo d'une durée de 16 semaines sur le traitement d'association, le poids moyen a augmenté dans tous les groupes traités par le chlorhydrate de pioglitazone : Dans l'étude sur la prise concomitante d'une sulfonylurée, le gain pondéral moyen a été de 1,9 kg avec le chlorhydrate de pioglitazone à 15 mg et de 2,9 kg avec le chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg; dans l'étude sur la prise concomitante de metformine, le gain pondéral moyen avec le chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg a été de 0,95 kg.

Toutefois, l'effet sur le poids variait énormément d'une personne à l'autre. Les variations pondérales observées au cours des études sont présentées au tableau VI (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gain podéral*).

Tableau VI — Variation pondérale observée au cours des études à double insu sur les traitements d'association

Traitement d'association :	Sulfonylurée			Metformine	
	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg
N	160 (%)	157 (%)	168 (%)	112 (%)	137 (%)
Perte > 10 kg	1 (0,6)	-	-	-	1 (0,6)
Perte de 5 à 10 kg	13 (8,1)	2 (1,3)	4 (2,4)	15 (13,4)	9 (6,6)
Perte de 0 à < 5 kg	76 (47,5)	23 (14,6)	16 (9,5)	54 (48,2)	21 (15,3)
0 kg	19 (11,9)	5 (3,2)	4 (2,4)	9 (8,0)	10 (7,3)
Gain de 0 à 5 kg	49 (30,6)	110 (70,0)	106 (63,1)	33 (29,5)	81 (59,1)
Gain > 5 à 10 kg	2 (1,3)	16 (10,2)	36 (21,4)	1 (0,9)	15 (10,9)
Gain >10 kg	-	1 (0,6)	2 (1,2)	-	-

Chez les patients recevant un traitement de longue durée par le chlorhydrate de pioglitazone en association avec une sulfonylurée ou de la metformine, le gain pondéral médian (5,40 kg après au moins 60 semaines) était semblable à celui qui a été observé avec le chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie (4,54 kg après 48 semaines).

Pharmacocinétique

Les concentrations sériques de pioglitazone totale (pioglitazone et métabolites actifs) demeurent élevées 24 heures après l'administration quotidienne. Les concentrations sériques de pioglitazone seule, tout comme celles de pioglitazone totale, atteignent l'état d'équilibre en sept jours. À l'état d'équilibre, deux des métabolites pharmacologiquement actifs de la pioglitazone, les métabolites III (M-III) et IV (M-IV), atteignent des concentrations sériques égales ou supérieures à celles de la pioglitazone. À l'état d'équilibre, tant chez les volontaires sains que chez les diabétiques de type 2, la pioglitazone représente environ 30 % à 50 % des concentrations sériques maximales de pioglitazone totale et 20 % à 25 % de l'aire totale sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps (ASC).

Aux posologies de 15 et 30 mg/jour, la concentration sérique maximale (C_{max}), l'ASC et la concentration sérique minimale (C_{min}) de la pioglitazone seule et de la pioglitazone totale augmentent proportionnellement à la dose, mais à 60 mg/jour, l'augmentation n'est plus tout à fait proportionnelle.

Absorption : Après administration orale chez le sujet à jeun, la pioglitazone est mesurable dans le sérum dans les 30 minutes qui suivent, et les concentrations maximales s'observent

en 2 heures. Les aliments retardent légèrement les concentrations sériques maximales à 3 ou 4 heures, sans modifier toutefois le degré d'absorption.

Distribution : Le volume de distribution apparent moyen (Vd/F) de la pioglitazone après l'administration d'une dose unique est de $0,63 \pm 0,41$ (moyenne \pm ÉT) L/kg de poids corporel. La pioglitazone est considérablement liée aux protéines sériques chez l'humain (> 99 %), principalement à l'albumine sérique. La pioglitazone se lie aussi à d'autres protéines sériques, mais avec une affinité moindre. Les métabolites M-III et M-IV sont également fortement liés à l'albumine sérique (> 98 %).

Métabolisme : La pioglitazone est largement métabolisée par hydroxylation et oxydation; les métabolites sont en outre partiellement transformés en glucuroconjugués ou en sulfoconjugués. Les métabolites M-II et M-IV (dérivés hydroxylés de la pioglitazone) ainsi que M-III (dérivé céto de la pioglitazone) sont pharmacologiquement actifs dans les modèles animaux du diabète de type 2. Outre la pioglitazone, les principales entités associées au médicament présentes dans le sérum humain après administration de doses multiples sont les métabolites M-III et M-IV.

L'incubation de la pioglitazone avec le cytochrome P₄₅₀ humain exprimé ou avec des microsomes hépatiques humains entraîne la formation du métabolite M-IV et, à un degré moindre, de M-II. Les principales isoformes du cytochrome P₄₅₀ qui jouent un rôle dans le métabolisme hépatique de la pioglitazone sont le CYP2C8 et le CYP3A4 (> 50 % du métabolisme), mais une variété d'autres isoenzymes y contribuent aussi, notamment le CYP1A1, isoenzyme surtout extrahépatique. Le kétoconazole a inhibé jusqu'à 85 % du métabolisme hépatique de la pioglitazone *in vitro* à une concentration équimolaire à celle de la pioglitazone. À des concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques, la pioglitazone n'a eu aucun effet sur les réactions catalysées par les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ (dont le CYP2C8 et le CYP3A4) exprimées par les microsomes hépatiques humains. Des cas d'induction ou d'inhibition potentielles du CYP3A4 par la pioglitazone ont été observés *in vivo* (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Excrétion : Après administration orale, environ 15 % à 30 % de la dose de pioglitazone se retrouve dans les urines sous forme de métabolites. L'élimination rénale de la pioglitazone sous forme inchangée est négligeable, et le médicament est excrété principalement sous forme de métabolites et de conjugués. On présume que la majeure partie de la dose orale est excrétée dans la bile, soit telle quelle, soit sous forme de métabolites, puis éliminée dans les fèces.

La demi-vie sérique moyenne de la pioglitazone seule se situe entre de 3 et 7 heures, et celle de la pioglitazone totale oscille entre 16 et 24 heures. La clairance apparente de la pioglitazone (CL/F) est de 5 à 7 L/h.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : Aucune donnée sur la pharmacocinétique chez l'enfant n'est disponible. Le chlorhydrate de pioglitazone n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Chez les sujets âgés en bonne santé, les concentrations sériques maximales de pioglitazone seule et de pioglitazone totale ne diffèrent pas de façon significative de celles de sujets plus jeunes, mais les valeurs de l'ASC sont légèrement plus élevées, et celles de la demi-vie terminale, légèrement plus longues. Ces changements n'étaient pas suffisamment marqués pour être jugés pertinents sur le plan clinique.

Sexe : Le chlorhydrate de pioglitazone améliore la maîtrise de la glycémie chez l'homme comme chez la femme. Dans les essais cliniques contrôlés, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC ont augmenté de 20 % à 60 % chez les femmes. Les diminutions d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales étaient en général plus importantes chez les femmes que chez les hommes (différence absolue moyenne de l'HbA_{1c} de 0,005). Puisque le traitement doit être adapté au cas par cas pour atteindre l'équilibre glycémique, aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du sexe seulement.

Insuffisance hépatique : Pour analyser les effets d'une dysfonction hépatique sur la pioglitazone, une étude ouverte à dose unique a été menée auprès d'un groupe de 24 sujets, dont 12 avaient une fonction hépatique normale, et 12 une dysfonction hépatique de classe B ou C selon la classification de Child-Pugh. Les sujets ont reçu un comprimé de pioglitazone à 30 mg 10 minutes après un repas à teneur alimentaire contrôlée, après quoi on a observé la variation des paramètres pharmacocinétiques sériques et de l'excrétion urinaire du médicament et de ses métabolites. En présence de dysfonction hépatique, les concentrations maximales moyennes de pioglitazone seule et de pioglitazone totale (pioglitazone et métabolites actifs) étaient réduites de 45 % comparativement à celles des sujets témoins, mais les valeurs moyennes de l'ASC sont demeurées les mêmes. Les résultats de cette étude ont révélé que le degré d'absorption de la pioglitazone, dont témoigne l'ASC₍₀₋₂₄₎, est semblable chez les sujets sains et chez les insuffisants hépatiques. Aucune réaction indésirable imputable à la pioglitazone n'a été signalée dans l'un ou l'autre des groupes, et aucun changement significatif sur le plan clinique n'a été observé dans les valeurs biologiques de départ, y compris les épreuves de la fonction hépatique.

Bien qu'aucune réaction indésirable attribuée au médicament n'ait été observée dans l'un ou l'autre des groupes, ratio-PIOGLITAZONE doit être administré avec prudence en présence d'hépatopathie. Le traitement par ratio-PIOGLITAZONE ne doit pas être amorcé si le patient présente des signes cliniques d'hépatopathie évolutive ou si son taux d'ALT sérique est > 2,5 fois la LSN (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets hépatiques).

Insuffisance rénale : La demi-vie d'élimination sérique de la pioglitazone et des métabolites M-III et M-IV demeure inchangée chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 0,5 à 1,0 mL/s [30 à 60 mL/min]) ou grave (clairance de la créatinine < 0,5 mL/s [30 mL/min]) lorsqu'on la compare à celle de sujets sains. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en présence de dysfonction rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés ratio-PIOGLITAZONE (chlorhydrate de pioglitazone) à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé et le protéger de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés ratio-PIOGLITAZONE (chlorhydrate de pioglitazone) contiennent 15 mg, 30 mg ou 45 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate de pioglitazone).

Formes pharmaceutiques et conditionnement

Comprimé de 15 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, convexe, non sécable, portant l'inscription « P33 » d'un côté, et « rph » de l'autre. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Comprimé de 30 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, non sécable, portant l'inscription « P32 » d'un côté et « rph » de l'autre. Offert en flacons de 100 ou de 500 comprimés.

Comprimé de 45 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, non sécable, portant l'inscription « P31 » d'un côté et « rph » de l'autre. Offert en flacons de 100 ou de 500 comprimés.

Composition

Ingrédient actif : chlorhydrate de pioglitazone

Ingrédients inactifs : lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose calcique et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

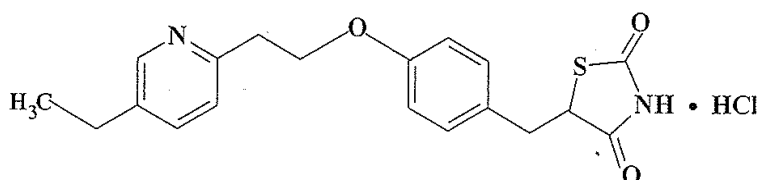
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de pioglitazone

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (±)-5-[[4-[2-(5-éthyl-2-pyridinyl)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione

Formule et masse moléculaires : $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ 392,90 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche inodore, légèrement amère.

Solubilité dans divers solvants :

Solvant	Solubilité (mg/mL)*	Qualificatif de l'USP
Diméthylsulfoxyde	335	Entièrement soluble
Diméthylformamide	88	Soluble
Méthanol	79	Soluble
Acide acétique glacial	11	Légèrement soluble
Éthanol absolu	8,1	Peu soluble
Chloroforme	3,4	Peu soluble
Acétonitrile	0,84	Très peu soluble
Acétone	0,49	Très peu soluble
Anhydride acétique	0,48	Très peu soluble
Octanol	0,3	Très peu soluble
Eau	0,032	Pratiquement insoluble
Éther	0,0051	Insoluble
n-Hexane	0,00055	Insoluble

*Solubilité à 20 °C dans divers solvants organiques.

pKa : Le pKa₁ et le pKa₂, estimés par la méthode des moindres carrés non linéaire, sont de 5,8 (=N-pyridinique) et de 6,4 (-NH- du cycle thiazolidinedione) respectivement.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude croisée bilatérale et à répartition aléatoire menée chez 31 hommes en bonne santé ayant reçu un comprimé ratio-PIOGLITAZONE à 45 mg et un comprimé Actos® à 45 mg après avoir été soumis à un jeûne a permis de démontrer la bioéquivalence de ces deux préparations.

Pioglitazone (1 x 45 mg) D'après les données mesurées ÉTUDE MENÉE CHEZ DES SUJETS À JEUN Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Comprimés ratio-pioglitazone à 45 mg (produit évalué) ratiopharm inc., Canada	Comprimés Actos® (produit de référence†) Takeda Canada Inc., Canada	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng.h/mL)	13 012,84 13 436,61 (26,49)	11 095,35 11 716,70 (35,39)	117 %	110-125 %
ASC _I (ng.h/mL)	13 460,19 13 882,35 (26,26)	11 642,77 12 252,88 (34,66)	116 %	109-123 %
C _{MAX} (ng/mL)	1331,82 1372,27 (25,22)	1116,34 1170,47 (32,53)	119 %	
T _{MAX} * (h)	2,34 (50,61)	1,92 (49,39)		
T _{1/2} * (h)	9,53 (49,70)	10,52 (48,40)		

† Les comprimés Actos® (chlorhydrate de pioglitazone) de Takeda Canada Inc. ont été achetés au Canada.

* Exprimés sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Essais cliniques sur la monothérapie

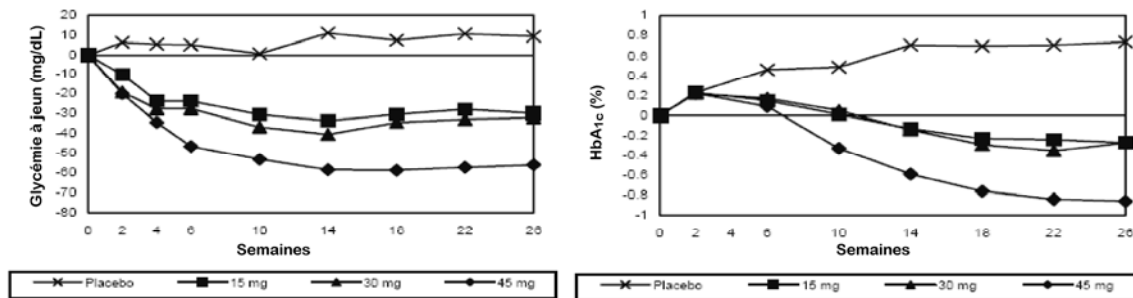
Les effets du chlorhydrate de pioglitazone dans le traitement monothérapeutique du diabète de type 2 ont été évalués dans trois essais contrôlés par placebo d'une durée de 16 à 26 semaines, menés à double insu auprès de sujets répartis aléatoirement. Les 865 patients participant à ces études ont reçu soit des doses quotidiennes de pioglitazone allant jusqu'à 45 mg, soit un placebo. Dans les trois études, certains patients avaient déjà reçu un traitement antidiabétique par voie orale (sulfonylurée, n = 524; metformine, n = 170; acarbose, n = 19), d'autres non (n = 268).

Étude n° 1 : Dans cette étude d'une durée de 26 semaines, 408 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement dans quatre groupes devant recevoir des doses étalées de chlorhydrate de pioglitazone de 7,5 mg, 15 mg, 30 mg ou 45 mg, ainsi que

dans un groupe devant recevoir un placebo, tous administrés une fois par jour. Tout traitement antidiabétique déjà en cours a été interrompu 8 semaines avant la période de double insu. Par rapport au placebo, l'administration de 15 mg, 30 mg et 45 mg de pioglitazone a produit une amélioration statistiquement significative de l'HbA_{1c} en fin d'étude, ainsi que de la glycémie à jeun (voir la figure 2 et le tableau VII).

La figure 2 présente la variation de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} en fonction du temps pour l'ensemble de la population de cette étude de 26 semaines.

Figure 2. Variation moyenne de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales dans une étude de 26 semaines contrôlée par placebo, comprenant l'administration de diverses doses de pioglitazone.



Le tableau VII présente la valeur de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun de l'ensemble de la population ayant pris part à l'étude.

Tableau VII — Paramètres glycémiques des sujets d'une étude de 26 semaines contrôlée par placebo, comprenant l'administration de diverses doses de pioglitazone.

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg qd	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg qd	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg qd
Population totale				
HbA_{1c}	n = 79	n = 79	n = 85	n = 76
Valeur initiale (moyenne)	0,104	0,102	0,102	0,103
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée [†])	0,007	-0,003	-0,003	-0,009
Différence p/r au placebo* (moyenne ajustée [†])		-0,010*	-0,010*	-0,016*
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 79	n = 79	n = 84	n = 77
Valeur initiale (moyenne)	14,9	14,8	14,9	15,3
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée [†])	0,5	-1,7	-1,8	-3,1
Différence p/r au placebo* (moyenne		-2,2*	-2,3*	-3,6*

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg qd	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg qd	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg qd
ajustée [†])				

+ Valeurs ajustées en fonction des valeurs initiales, regroupées, et regroupées en fonction de l'interaction des traitements.

* $p \leq 0,05$ p/r au placebo.

La population à l'étude comprenait des patients n'ayant jamais reçu de traitement antidiabétique auparavant (patients naïfs, 31 %), ainsi que des patients déjà sous antidiabétiques au moment de leur entrée dans l'étude (patients traités précédemment, 69 %). Le tableau VIII présente les données intéressant les patients naïfs et les patients ayant déjà été en traitement. Tous ont subi une période de sevrage thérapeutique ou d'épuration de 8 semaines avant l'administration du traitement à double insu. Chez les patients naïfs, cette période d'épuration n'a eu que peu d'incidence sur la variation des valeurs d'HbA_{1c} et de glycémie à jeun depuis la sélection des sujets jusqu'au début de l'étude comme telle. Par contre, chez les sujets qui étaient déjà en traitement, l'épuration a entraîné une détérioration de la maîtrise de la glycémie, laquelle s'est soldée par une augmentation de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun.

Tableau VIII — Paramètres glycémiques des sujets d'une étude de 26 semaines contrôlée par placebo, comprenant l'administration de diverses doses de pioglitazone.

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg qd	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg qd	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg qd
Patients naïfs				
HbA_{1c}	n = 25	n = 26	n = 26	n = 21
Sélection (moyenne)	0,093	0,1	0,095	0,098
Valeur initiale (moyenne)	0,090	0,099	0,093	0,100
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée*)	0,006	-0,008	-0,006	-0,019
Différence p/r au placebo* (moyenne ajustée *)		-0,014	-0,013	-0,026
Glycémie à jeun (mmol/L)				
	n = 25	n = 26	n = 26	n = 21
Sélection (moyenne)	12,4	13,6	13,3	13,3
Valeur initiale (moyenne)	12,7	13,9	12,5	13,0
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée*)	0,9	-2,1	-2,3	-3,6
Différence p/r au placebo* (moyenne ajustée *)		-2,9	-3,1	-4,4
Patients ayant déjà reçu un traitement				
HbA_{1c}	n = 54	n = 53	n = 59	n = 55
Sélection (moyenne)	0,093	0,090	0,091	0,090
Valeur initiale (moyenne)	0,109	0,104	0,104	0,106
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée*)	0,008	-0,001	0	-0,006
Différence p/r au placebo* (moyenne ajustée *)		-0,01	-0,009	-0,014

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg qd	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg qd	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg qd
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 54	n = 53	n = 58	n = 56
Sélection (moyenne)	12,3	11,6	12,8	11,9
Valeur initiale (moyenne)	15,8	15,3	15,9	16,2
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée*)	0,2	-1,8	-1,5	-3,1
Différence p/r au placebo* (moyenne ajustée *)		-2,0	-1,7	-3,3

* Valeurs ajustées en fonction des valeurs initiales et regroupées.

Étude n° 2 : Dans une autre étude, de 24 semaines, 260 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement dans l'un de deux groupes de traitement à ajustement forcé de doses de pioglitazone ou dans un groupe recevant des doses soi-disant croissantes de placebo. Tout traitement antidiabétique déjà en cours a été interrompu 6 semaines avant la période de double insu. Dans le premier groupe de traitement, les patients ont reçu une dose initiale de 7,5 mg une fois par jour. Après quatre semaines, la dose a été portée à 15 mg une fois par jour, puis quatre autres semaines plus tard, elle a été fixée à 30 mg une fois par jour pour le reste de l'étude (16 semaines). Dans le deuxième groupe de traitement, la dose initiale de 15 mg une fois par jour a été portée de la même manière à 30 mg, puis à 45 mg. Par rapport au placebo, l'administration de pioglitazone tel que décrit ici a produit une amélioration statistiquement significative de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun en fin d'étude (voir le tableau IX).

Tableau IX — Paramètres glycémiques des sujets d'une étude de 24 semaines contrôlée par placebo, dans laquelle les doses de pioglitazone ont été augmentées de manière forcée.

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg qd ⁺	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg qd ⁺
Population totale			
HbA_{1c}	n = 83	n = 85	n = 85
Valeur initiale (moyenne)	0,108	0,103	0,108
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée ⁺⁺)	0,009	-0,006	-0,006
Différence p/r au placebo (moyenne ajustée ⁺⁺)		-0,015*	-0,015*
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 78	n = 82	n = 85
Valeur initiale (moyenne)	15,5	14,9	15,6
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée ⁺⁺)	1,0	-2,4	-2,8
Différence p/r au placebo (moyenne ajustée ⁺⁺)		-3,4*	-3,8*

⁺ Dose finale après ajustement forcé.

⁺⁺ Valeurs ajustées en fonction des valeurs initiales, regroupées, et regroupées en fonction de l'interaction des traitements.

* $p \leq 0,05$ p/r au placebo.

Dans le cas des patients qui n'avaient jamais reçu de traitement antidiabétique auparavant (24 %), les valeurs moyennes au moment de la sélection des patients étaient de 0,101 pour l'HbA_{1c} et de 13,2 mmol/L pour la glycémie à jeun. Au début de l'étude, l'HbA_{1c} moyenne était de 0,102, et la glycémie à jeun moyenne, de 13,5 mmol/L. Par rapport au

placebo, l'administration de pioglitazone à la dose finale de 30 mg et de 45 mg a entraîné une réduction de l'HbA_{1c} moyenne de 0,023 et 0,026 par rapport aux valeurs initiales, et une diminution de la glycémie à jeun moyenne de 3,5 mmol/L et 5,3 mmol/L respectivement. Quant aux patients qui étaient déjà sous antidiabétiques (76 %), leur traitement a été interrompu au moment de la sélection des patients. Les valeurs moyennes lors de la sélection des participants étaient de 0,094 pour l'HbA_{1c} et de 12,0 mmol/L pour la glycémie à jeun. Au début de l'étude, l'HbA_{1c} moyenne était de 0,107, et la glycémie à jeun moyenne, de 16,1 mmol/L. Par comparaison avec le placebo donc, l'administration de pioglitazone à la dose finale de 30 mg et 45 mg a entraîné une réduction de 0,013 et 0,014 de l'HbA_{1c} moyenne par rapport aux valeurs initiales, diminution qui se chiffre respectivement à 3,1 mmol/L et 3,3 mmol/L dans le cas de la glycémie à jeun. En pourcentage, la diminution moyenne de l'HbA_{1c} n'était pas plus élevée dans le groupe dans lequel la dose finale était de 45 mg que dans celui où elle ne s'élevait qu'à 30 mg.

Parmi les patients qui avaient déjà reçu un traitement antidiabétique, 10 % de ceux qui ont reçu la dose finale de 30 mg ont abandonné le traitement parce que l'effet thérapeutique était insuffisant, proportion qui s'élève à 4 % dans le cas des patients chez qui la dose finale a été portée à 45 mg. Dans le cas des patients qui n'avaient jamais reçu d'antidiabétiques auparavant, la proportion des abandons dans les deux groupes se chiffre à 5 %.

Étude n° 3 : Dans cette étude de 16 semaines, 197 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir 30 mg de pioglitazone une fois par jour, l'autre, un placebo. Tout traitement antidiabétique déjà en cours a été interrompu 6 semaines avant la période de double insu. Par rapport au placebo, l'administration des 30 mg de pioglitazone a produit une amélioration statistiquement significative de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun en fin d'étude (voir le tableau X).

Tableau X — Paramètres glycémiques des sujets d'une étude de 16 semaines contrôlée par placebo.

	Placebo	Pioglitazone 30 mg qd
Population totale		
<u>HbA_{1c}</u>	n = 93	n = 100
Valeur initiale (moyenne)	0,103	0,105
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée ⁺)	0,008	-0,006
Différence p/r au placebo (moyenne ajustée ⁺)		-0,014*
<u>Glycémie à jeun (mmol/L)</u>	n = 91	n = 99
Valeur initiale (moyenne)	15	15,2
Variation p/r à la valeur initiale (moyenne ajustée ⁺)	0,4	-2,8
Différence p/r au placebo (moyenne)		-3,2*

ajustée⁺)

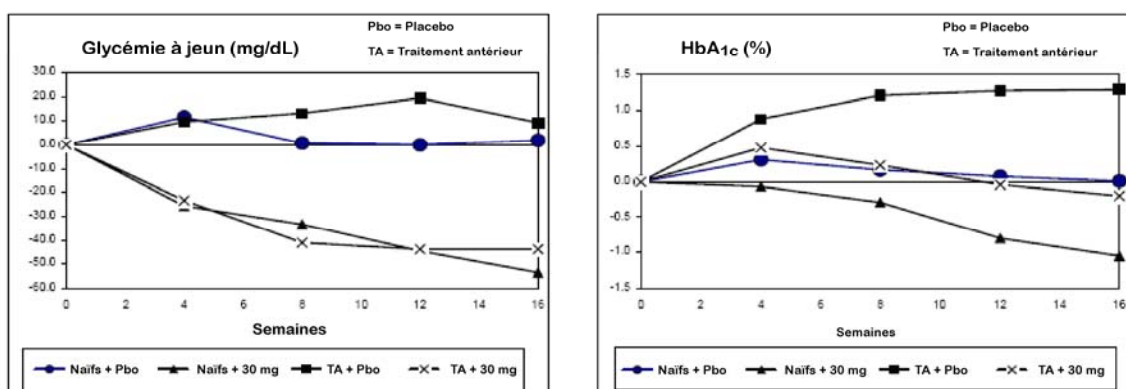
⁺ Valeurs ajustées en fonction des valeurs initiales, regroupées, et regroupées en fonction de l'interaction des traitements.

* $p \leq 0,05$ p/r au placebo.

Dans le cas des patients qui n'avaient jamais reçu de traitement antidiabétique auparavant (40 %), les valeurs moyennes au moment de la sélection des patients étaient de 0,103 pour l'HbA_{1c} et de 13,3 mmol/L pour la glycémie à jeun. Au moment de l'entrée dans l'étude, elles étaient respectivement de 0,104 et 14,1 mmol/L. Par rapport au placebo, l'administration de 30 mg de pioglitazone a entraîné une réduction de l'HbA_{1c} moyenne de 0,010 par rapport à la valeur initiale, et une diminution de la glycémie à jeun moyenne de 3,4 mmol/L. Quant aux patients qui étaient déjà sous antidiabétiques (60 %), leur traitement a été interrompu au moment de la sélection des patients. Les valeurs moyennes lors de la sélection des participants étaient de 0,094 pour l'HbA_{1c} et de 12,0 mmol/L pour la glycémie à jeun. Au début de l'étude, l'HbA_{1c} moyenne était de 0,106, et la glycémie à jeun moyenne, de 15,9 mmol/L. Par comparaison avec le placebo donc, l'administration de 30 mg de pioglitazone a entraîné une réduction de 0,013 de l'HbA_{1c} moyenne par rapport aux valeurs initiales, diminution qui se chiffre à 2,6 mmol/L dans le cas de la glycémie à jeun. Dans cette étude, l'administration de pioglitazone aux patients qui avaient déjà reçu un traitement antidiabétique a retourné l'HbA_{1c} aux valeurs d'avant l'entrée dans l'étude, c'est-à-dire qu'elle a largement corrigé la hausse de l'HbA_{1c} observée pendant la période d'épuration.

La figure 3 présente la variation de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} en fonction du temps observée pendant une étude de 16 semaines chez des patients naïfs et chez des patients ayant déjà reçu un traitement antidiabétique.

Figure 3. Variation moyenne de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} en fonction du temps observée pendant une étude de 16 semaines.



Une analyse de sous-groupes a été effectuée avec les résultats combinés des études susmentionnées afin de déterminer si les taux d'HbA_{1c} au début de l'étude avaient une influence sur l'issue des résultats en fin d'étude. Selon cette analyse, la diminution de l'HbA_{1c} produite par l'administration monothérapeutique de pioglitazone chez les

patients dont la valeur initiale était $< 0,09$ n'était pas statistiquement différente de la diminution observée chez ceux dont la valeur initiale était $\geq 0,09$.

Essais cliniques sur les traitements d'association

Trois études cliniques de 16 semaines contrôlées par placebo, à double insu et à répartition aléatoire ont été menées pour évaluer les effets du chlorhydrate de pioglitazone sur la maîtrise glycémique chez des patients atteints d'un diabète de type 2 mal maîtrisé ($HbA_{1c} \geq 0,08$) en dépit d'un traitement par une sulfonylurée, la metformine ou l'insuline, en monothérapie ou en association.

Chlorhydrate de pioglitazone en association avec une sulfonylurée :

Dans une étude à double insu sur le traitement d'association, 560 patients atteints de diabète de type 2 et traités par une sulfonylurée, seule ou en association avec un autre agent antidiabétique, ont été répartis au hasard pour recevoir soit un placebo, soit 15 ou 30 mg de chlorhydrate de pioglitazone une fois par jour en plus de leur traitement actuel par une sulfonylurée. La prise de tout autre agent antidiabétique a été interrompue. La figure 4 montre les variations du taux d' HbA_{1c} pendant les 16 semaines de l'étude. Comparativement au placebo, l'association de chlorhydrate de pioglitazone et d'une sulfonylurée a réduit de façon significative l' HbA_{1c} moyenne, soit de 0,009 et de 0,013, respectivement, avec les doses de 15 mg et de 30 mg. Comparativement au placebo, la dose de 15 mg de chlorhydrate de pioglitazone a entraîné une diminution de la glycémie moyenne à jeun de 2,2 mmol/L, et celle de 30 mg, une diminution de 3,2 mmol/L.

Le chlorhydrate de pioglitazone a produit des augmentations du C-HDL (15 mg, 0,04; 30 mg, 0,10 mmol/L; $p < 0,05$) et des baisses des triglycérides (15 mg, - 0,44; 30 mg, - 0,80 mmol/L; $p < 0,05$) qui étaient significatives et liées à la dose (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Œdème et Généralités, Prise de poids; et EFFETS INDÉSIRABLES*).

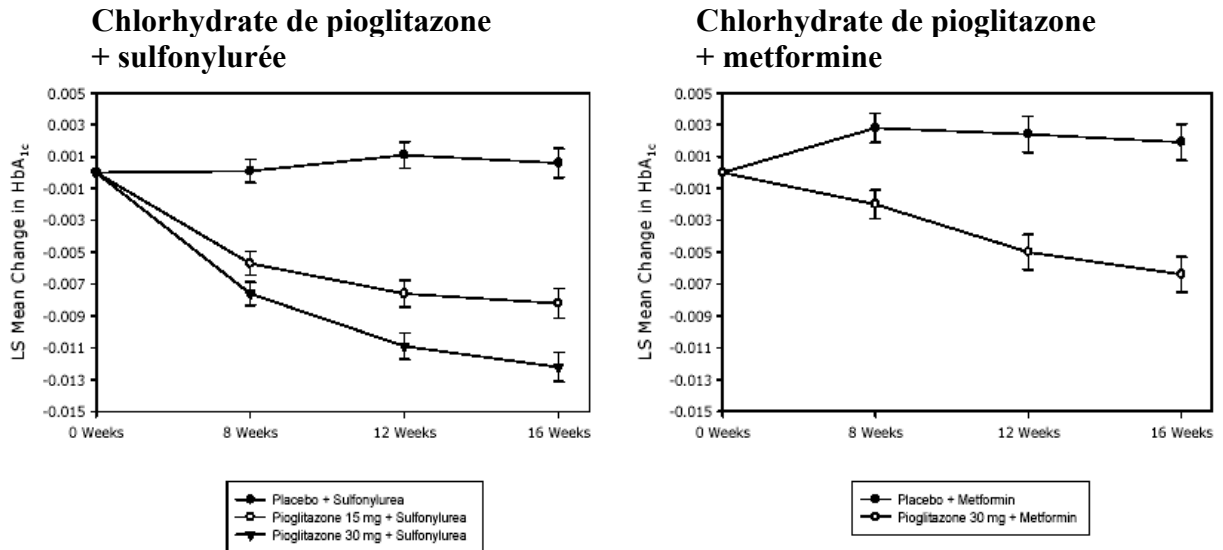
Lorsqu'il était associé à une sulfonylurée, le chlorhydrate de pioglitazone a eu un effet thérapeutique à toutes les doses administrées, qu'elles aient été faibles, modérées ou élevées ($< 50\%$, 50% ou $> 50\%$ de la dose quotidienne maximale recommandée). Différentes sulfonylurées ont été utilisées dans cette étude, y compris le glyburide (chez 55 % des patients) et le glipizide (chez 19 % des patients).

Chlorhydrate de pioglitazone en association avec la metformine :

Dans une deuxième étude à double insu sur le traitement d'association, 328 patients atteints de diabète de type 2 et traités par la metformine, seule ou en association avec un autre agent antidiabétique, ont été répartis au hasard pour recevoir soit un placebo, soit 30 mg de chlorhydrate de pioglitazone une fois par jour en plus de la metformine. La prise de tout autre agent antidiabétique a été interrompue. Comparativement au placebo, l'association de chlorhydrate de pioglitazone et de metformine a réduit de façon significative l' HbA_{1c} moyenne (0,008) et la glycémie moyenne à jeun (2,1 mmol/L) (figure 4). De plus, le chlorhydrate de pioglitazone a significativement augmenté le C-HDL (0,08 mmol/L;

$p < 0,05$) et diminué les triglycérides ($- 0,72$ mmol/L; $p < 0,05$) (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Œdème et Généralités, Prise de poids; et EFFETS INDÉSIRABLES).

Figure 4 : Variation moyenne du taux d'HbA_{1c} (%) par rapport aux valeurs initiales au cours des études contrôlées par placebo portant sur le chlorhydrate de pioglitazone en traitement d'association



LS Mean Change in HBA _{1c}	Variation moyenne (moindres carrés) de l'HBA _{1c}
0 Weeks	0 semaine
8 Weeks	8 semaines
12 Weeks	12 semaines
16 Weeks	16 semaines
Placebo + Sulfonylurea	Placebo + sulfonylurée
Pioglitazone 15 mg + Sulfonylurea	Pioglitazone à 15 mg + sulfonylurée
Pioglitazone 30 mg + Sulfonylurea	Pioglitazone à 30 mg + sulfonylurée
Placebo + Metformin	Placebo + metformine
Pioglitazone 30 mg + Metformin	Pioglitazone à 30 mg + metformine

Lorsqu'il était associé à la metformine, le chlorhydrate de pioglitazone a eu un effet thérapeutique à toutes les doses administrées, qu'elles aient été faibles ou élevées (< 2000 mg par jour ou ≥ 2000 mg par jour).

Traitement de longue durée par le chlorhydrate de pioglitazone :

Au cours d'une période de prolongation en mode ouvert d'études menées à double insu sur l'association avec une sulfonylurée ou la metformine, 236 patients ont reçu du chlorhydrate

de pioglitazone en association avec une sulfonyleurée, tandis que 154 patients ont reçu du chlorhydrate de pioglitazone en association avec de la metformine. Pour commencer, les patients du groupe sulfonyleurée ont reçu le chlorhydrate de pioglitazone à raison de 15 mg par jour tandis que les patients du groupe metformine ont reçu le chlorhydrate de pioglitazone à raison de 30 mg par jour. Selon l'effet sur l'HbA_{1c}, la dose de chlorhydrate de pioglitazone pouvait être portée jusqu'à 45 mg par jour. La durée médiane du traitement par le chlorhydrate de pioglitazone administré pendant la phase sans insu a été de 67,6 semaines, et la durée maximale, de 84 semaines.

Les variations moyennes de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun, des triglycérides et du C-HDL observées dans les groupes traités par le chlorhydrate de pioglitazone au cours des études à double insu antérieures se sont maintenues pendant au moins 60 semaines au cours de la phase sans insu. Chez les patients qui ont reçu le traitement par le chlorhydrate de pioglitazone pendant au moins 60 semaines au cours de la phase sans insu, la réduction moyenne de l'HbA_{1c} par rapport au début de l'étude à double insu a été de 0,013 ($p < 0,0001$). La glycémie moyenne à jeun a baissé de 3,7 mmol/L (changement moyen : -25,12 %). Les variations moyennes des triglycérides et du C-HDL ont été, respectivement, de -10,4 % et de +9,3 %. Toutes les variations moyennes ont été comparables avec les deux traitements d'association.

Les effets indésirables signalés pendant l'étude de prolongation sans insu ont été, en général, semblables à ceux observés dans les études antérieures menées à double insu (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Chlorhydrate de pioglitazone en association avec l'insuline :

L'utilisation concomitante de ratio-PIOGLITAZONE et d'insuline n'est pas indiquée.

Dans le cadre d'une étude à double insu sur les effets d'un traitement combiné, 566 diabétiques de type 2 recevant une dose médiane d'insuline de 60,5 unités par jour, seule ou en association avec un autre agent antidiabétique, ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, chacun devant recevoir respectivement 15 mg ou 30 mg de pioglitazone, en plus d'une dose d'insuline. L'administration de tout autre antidiabétique a été interrompue. Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients sous pioglitazone et insuline ont été l'hypoglycémie (7,9 %; 15,4 %, pioglitazone 15 mg et 30 mg respectivement), l'infection des voies respiratoires supérieures (8,4 %; 14,9 %, pioglitazone 15 mg et 30 mg respectivement) et l'œdème (12,6 %; 17,6 %, pioglitazone 15 mg et 30 mg respectivement). Chez les patients ayant reçu un placebo en sus de leur insuline, l'incidence de ces effets était de 4,8 %, 9,6 % et 7 % respectivement.

Utilisation chez les patients atteints d'une affection cardiovasculaire :

Dans une étude contrôlée par placebo menée pendant 6 mois auprès de 334 patients atteints de diabète de type 2 et dans une étude ouverte de longue durée (un an ou plus) menée auprès de plus de 350 patients également atteints de diabète de type 2, l'évaluation par échocardiographie n'a révélé aucune augmentation de l'indice moyen de la masse

ventriculaire gauche ni aucune diminution de l'index cardiaque moyen chez les patients traités par le chlorhydrate de pioglitazone. Une hypertrophie cardiaque déclenchée par la précharge a été observée dans certaines études de toxicologie chez l'animal.

Dans les essais cliniques où les critères d'exclusion comprenaient un état cardiaque de classe III ou IV selon les normes de la New York Heart Association (NYHA), des preuves électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche, des antécédents d'infarctus du myocarde, une angioplastie coronarienne, un pontage coronarien par greffe, une angine de poitrine instable, des crises passagères d'ischémie ou un accident vasculaire cérébral documenté six mois avant le début de l'étude, on n'a observé aucune augmentation de la fréquence de réactions cardiaques indésirables graves pouvant être liées à l'expansion volumique (p. ex., insuffisance cardiaque congestive). Aucun essai clinique sur le chlorhydrate de pioglitazone n'a été mené auprès de patients présentant un état cardiaque de classe III ou IV selon les critères de la NYHA. Peu de patients atteints d'une cardiopathie de classe II ont reçu du chlorhydrate de pioglitazone dans les essais cliniques menés avant la commercialisation du produit.

Dans le cadre d'une étude de pharmacovigilance de 24 semaines sur l'innocuité, on a comparé le chlorhydrate de pioglitazone (n = 262) avec le glyburide (n = 256) chez des patients dont le diabète n'était pas maîtrisé (taux moyen d'HbA_{1c} : 8,8 % au début, durée moyenne du diabète : 11,8 ans), qui étaient atteints d'une cardiopathie de classe II selon la NYHA (81 %) et d'une insuffisance cardiaque de classe III, et dont la fraction d'éjection était inférieure à 40 % (FÉ moyenne : 30 % au début). En tout, 33,2 % (172/518) des patients, répartis également dans les groupes de traitement, prenaient de l'insuline au départ. Pendant l'étude, 54,2 % (142/262) et 42,6 % (109/256) des sujets respectivement sous pioglitazone et glyburide prenaient aussi de l'insuline. Le taux d'incidence globale d'un premier événement signifiant l'évolution d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été de 13,4 % (35/262) dans le groupe sous pioglitazone et de 8,2 % (21/256) dans le groupe sous glyburide ($p = 0,024$), la différence entre les traitements ayant été observée à partir de la sixième semaine. Ce taux accru s'expliquait principalement par un taux disproportionnellement plus élevé d'hospitalisation d'une nuit en raison de l'aggravation d'une ICC dans le groupe sous pioglitazone (9,9 %) par rapport au groupe sous glyburide (4,7 %). Aucune différence quant à la mortalité cardiovasculaire n'a été observée entre les groupes de traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets cliniques sur le métabolisme du glucose

Lors des premières études à doses uniques ou multiples sur la tolérance, on a tenté d'évaluer les effets de la pioglitazone en mesurant les concentrations sériques à jeun et postprandiale de glucose, d'insuline et de peptide C chez des volontaires sains recevant des doses de 2 mg à 60 mg. Comme on pouvait s'y attendre chez des volontaires sains ne présentant pas de résistance cellulaire sous-jacente aux effets de l'insuline, aucun symptôme d'hypoglycémie ni diminution des taux de glucose sérique n'ont été observés.

Bien que l'échantillonnage fût petit dans chaque groupe et que de grandes variations aient été observées dans leurs moyennes, une analyse statistique semble montrer un effet médicamenteux dans l'étude à dose unique : une diminution de la surface sous la courbe de la concentration d'insuline postprandiale en fonction du temps. Cet effet cadre avec une augmentation de la sensibilité à l'insuline provoquée par le médicament, qui est justement l'action observée chez les animaux diabétiques. Aucun effet sur le glucose ou le peptide C postprandiaux n'a été observé. La divergence entre les observations concernant l'insuline et le peptide C a été attribuée à la clairance plus faible du peptide C, qui masquerait l'effet du médicament. La diminution des taux d'insuline observée après l'administration d'une dose unique de pioglitazone n'a pas été confirmée après administration pendant 7 jours.

Dans une étude menée chez des patients atteints de diabète de type 2, la pioglitazone a été ajoutée à un traitement prolongé par une sulfonyleurée. Des diminutions de la glycémie statistiquement significatives ont été observées 7 jours après l'adjonction de la pioglitazone au traitement par la sulfonyleurée (ASC_{0-24} : 6520 mg·h/dL avant, et 5697 mg·h/dL après). Aucun changement statistiquement significatif n'a toutefois été relevé dans les variations diurnes de l'insulinémie avant (ASC_{0-24} : 349,7 : $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) et après le traitement (ASC_{0-24} : 362,4 : $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) par la pioglitazone, ce qui indique que le mode d'action de la pioglitazone diffère de celui des sulfonyleurées, lesquelles abaissent la glycémie en augmentant l'insulinosécrétion.

L'administration de pioglitazone en monothérapie a amélioré et la glycémie à jeun, et la glycémie postprandiale; en outre, l'effet hypoglycémiant s'est maintenu toute la journée durant. Après 14 jours de traitement à raison de 15, 30 ou 60 mg de pioglitazone, la glycémie des sujets était désormais plus faible en général, quel que fût le moment de la journée où la mesure a été prise. La variation diurne des taux d'insuline, que l'on a examinés en même temps que les taux de glucose, est restée identique avant comme après le traitement, ce qui confirme que la pioglitazone ne favorise pas la sécrétion d'insuline.

Deux semaines à peine après l'administration d'un traitement monothérapeutique de 30 mg ou 60 mg de pioglitazone, la glycémie à jeun (1,2 mmol/L) des sujets présentait déjà une diminution statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales. Par ailleurs, une diminution dose-dépendante de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun a été observée dans une autre étude, de 8 semaines, après administration de doses allant de 7,5 mg à 30 mg. La diminution de la glycémie à jeun a atteint le seuil de signification statistique, par rapport à la valeur initiale, chez les sujets ayant reçu 30 mg (2,3 mmol/L); en ce qui concerne l'HbA_{1c}, on l'a constatée à 15 mg (-0,0023) et à 30 mg (-0,0084). Dans l'une et l'autre études, la diminution était généralement plus accentuée chez les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études au cours desquelles des patients ont reçu de la pioglitazone seule ou en association avec une sulfonyleurée. Une diminution significative de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} a été constatée après respectivement 4 et 8 semaines dans une étude, et, dans le cas de l'HbA_{1c}, après 4 semaines seulement dans une autre étude.

Le chlorhydrate de pioglitazone améliore la sensibilité à l'insuline et la capture du glucose par la rate chez les patients insulino-résistants souffrant de diabète de type 2.

Comme elle augmente l'assimilation insulino-dépendante du glucose et qu'elle accroît la sensibilité des cellules à l'insuline, la pioglitazone améliore par le fait même l'homéostasie du glucose. La diminution de la résistance à l'insuline entraîne une chute de la glycémie ainsi que des taux d'insuline et d'HbA_{1c}.

Dans les études à court terme, le chlorhydrate de pioglitazone a produit une augmentation significative de la sensibilité à l'insuline, accompagnée d'une nette amélioration de la fonction des cellules bêta du pancréas. Dans les études cliniques, des patients souffrant de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement dans des groupes devant recevoir un placebo ou encore 30 mg/jour de pioglitazone en monothérapie ou en association avec une dose stable d'une sulfonilurée ou de metformine. L'indice HOMA (homeostasis model assessment) a révélé qu'après 16 semaines, la pioglitazone avait réduit de manière significative la résistance à l'insuline ($p < 0,05$) et amélioré la fonction des cellules bêta ($p < 0,001$) dans tous les groupes de traitement.

Des chercheurs ont constaté une corrélation entre l'amélioration de la sensibilité des tissus hépatique et périphériques à l'insuline produite par le chlorhydrate de pioglitazone et la réduction des lipides viscéraux. Une étude a mesuré la sensibilité à l'insuline au moyen d'une épreuve de tolérance au glucose ainsi que de la technique, en deux étapes, du clamp euglycémique hyperinsulinémique avec perfusion de ³H-glucose, tandis que la variation des dépôts de graisse abdominale a été mesurée par IRM. Des patients atteints de diabète de type 2 recevant une dose stable d'une sulfonilurée ou traités uniquement par un régime alimentaire ont reçu 45 mg de pioglitazone par jour. Après 16 semaines, la pioglitazone avait significativement réduit les graisses viscérales, soit de 10 % (de 144 à 131 cm²; $p < 0,05$), et avait augmenté les graisses extra-abdominales, y compris les graisses musculaires et les graisses sous-cutanées, de 11 % (de 301 à 342 cm²; $p < 0,01$). La pioglitazone a également réduit de manière significative ($p < 0,05$) la production basale de glucose endogène et la concentration plasmatique d'insuline, mais elle a produit une hausse significative ($p < 0,05$) de la clairance métabolique du glucose. Une corrélation a été observée entre la diminution des lipides viscéraux d'une part, et la réduction de l'insulinorésistance basale et l'augmentation de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline d'autre part.

Dans une autre étude ayant eu recours à l'IRM pour mesurer les réserves lipidiques, des patients souffrant de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement dans un groupe devant recevoir un placebo et dans un groupe devant recevoir de la pioglitazone pendant 18 semaines, à raison de 45 mg par jour. Par rapport à la substance témoin, la pioglitazone a produit une diminution significative des réserves lipidiques intra-abdominales ainsi que de l'HbA_{1c} (-0,015) et de la glycémie à jeun (-2,4 mmol/L), mais une augmentation significative des lipides sous-cutanés et du tour de taille a été également constatée.

Une autre étude a montré l'existence d'une corrélation entre la teneur des muscles en lipides et l'efficacité clinique [de la pioglitazone] chez des patients atteints de diabète de type 2 chez qui l'administration de sulfonilurées n'arrivait pas à régulariser la glycémie de façon satisfaisante. La teneur des viscères, du tissu sous-cutané et des muscles en lipides a été déterminée par tomographie à densité de matière. Une analyse de régression multiple a

révélé une corrélation significative entre l'amélioration des taux d'HbA_{1c} et la densité musculaire initiale de la cuisse ($R^2 = 0,59$) et de la hanche ($R^2 = 0,72$) après administration de 30 mg/jour de pioglitazone pendant 6 mois.

Autres effets pharmacodynamiques cliniques

Plusieurs études cliniques ont également montré que le chlorhydrate de pioglitazone augmente de façon significative la taille des particules de LDL. Dans l'une d'entre elles, l'administration quotidienne de 15 mg ou 30 mg de pioglitazone pendant 16 semaines a produit une réduction significative de l'indice athérogène du plasma, paramètre en corrélation inverse avec la taille des particules de LDL. Dans une deuxième étude, l'administration de 45 mg/jour de pioglitazone pendant 6 mois a produit une réduction significative des taux d'apolipoprotéine B (sous-fraction [L6] dense et petite, principalement athérogène, des LDL) ainsi qu'une augmentation du diamètre moyen des particules de LDL.

Le chlorhydrate de pioglitazone a significativement réduit l'épaisseur de l'intima-média des artères carotides. Des patients atteints de diabète de type 2 recevant une dose stable d'une sulfonylurée ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou 30 mg de pioglitazone par jour. Par rapport au groupe témoin, le groupe recevant la pioglitazone a présenté une baisse moyenne et statistiquement significative de l'épaisseur de l'intima-média des artères carotides après 3 mois ($p < 0,005$), mais encore plus marquée après 6 mois (changement après 6 mois : pioglitazone, $-0,084 \pm 0,023$ mm; groupe témoin, $0,022 \pm 0,006$ mm; $p < 0,001$).

Les études cliniques ont aussi montré que le chlorhydrate de pioglitazone entraîne une réduction modeste mais significative de la tension artérielle. Dans une étude, des patients répartis aléatoirement ont reçu 45 mg de pioglitazone par jour pendant 26 semaines. Ce traitement a produit une réduction significative, par rapport aux valeurs initiales, de la TA systolique médiane tant chez les normotendus (-5 mmHg) que chez les hypertendus (-10 mmHg) ($p < 0,05$). Dans une autre étude, l'administration de 15 mg/jour de pioglitazone pendant 12 semaines s'est soldée par une réduction significative de la TA moyenne tant systolique (-10 mmHg) que diastolique (-4 mmHg) de patients atteints de diabète de type 2 ($p < 0,05$).

Le chlorhydrate de pioglitazone réduit de manière significative les marqueurs de la néphropathie diabétique précoce chez les patients atteints de diabète de type 2. En effet, dans une première étude, l'excrétion urinaire moyenne d'albumine est passée de 142,8 mcg/min à 48,4 mcg/min ($p < 0,01$) après administration de 30 mg de pioglitazone par jour pendant 3 mois, et les taux d'endothéline 1 (ET-1) urinaires moyens, de 8,6 à 3,4 ng/g de créatinine urinaire ($p < 0,01$). Dans une deuxième étude, des patients normotendus souffrant de diabète de type 2 et des sujets témoins sains ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir 30 mg par jour de pioglitazone, l'autre, un placebo, les deux pendant 6 mois. Au départ, 60,7 % des diabétiques présentaient des podocytes dans leur urine. La pioglitazone a produit une réduction significative de l'excrétion urinaire d'albumine — laquelle est passée de 96,7 à

39 mcg/min ($p < 0,05$) — et des podocytes urinaires — dont le taux est passé de 0,9 à 0,1 cellule/min ($p < 0,01$) — chez les diabétiques atteints du type 2 de la maladie.

Pharmacocinétique

Le métabolisme de phase I de la pioglitazone donne lieu à au moins six métabolites, et celui de phase II produit divers conjugués ainsi que d'autres dérivés. Outre la pioglitazone comme telle, les métabolites M-II, M-III et M-IV sont dotés d'activité pharmacologique. Chez l'homme, la pioglitazone et les métabolites M-III et M-IV se retrouvent en concentrations appréciables dans le sérum, mais les métabolites M-I, M-II, M-V et M-VI n'atteignent que des taux beaucoup plus faibles.

La pioglitazone est absorbée rapidement après administration par voie orale. En effet, environ 3 heures après l'administration, les concentrations sériques sont à leur plus haut niveau, après quoi elles chutent rapidement, la demi-vie de l'agent allant de 8 à 11 heures. Les métabolites M-III et M-IV apparaissent quant à eux lentement et ne deviennent mesurables dans le sérum qu'une à deux heures après l'administration de la pioglitazone. Leur concentration culmine quelque 16 heures après la prise du médicament. En ce qui a trait au métabolite M-IV, sa concentration sérique dépasse celle du composé parent au bout de huit heures, après quoi elle diminue lentement, donnant une demi-vie de 28 heures. Les concentrations sériques du métabolite M-III sont beaucoup plus faibles que celles du métabolite M-IV (précurseur de M-III), mais elles diminuent lentement et, en fin de course, la courbe de décroissance de ce métabolite est parallèle à celle du métabolite M-IV. De là découle l'hypothèse que M-III est un métabolite à formation limitée. L'ASC de M-IV est environ 3 fois supérieure à celle de la pioglitazone, tandis que celle de M-III lui est comparable.

L'ASC et la C_{\max} de la pioglitazone et de la pioglitazone totale augmentent de manière linéaire lorsque l'intervalle posologique se situe entre 2 mg et 60 mg, mais cette augmentation n'est pas complètement proportionnelle passé 30 mg. Règle générale, les concentrations sériques minimales de pioglitazone et de pioglitazone totale augmentaient elles aussi de manière proportionnelle à la dose chez les diabétiques participant aux études cliniques.

La pioglitazone n'a pas d'incidence sur sa propre pharmacocinétique; aucune accumulation n'a été observée et les concentrations sériques sont restées prévisibles à l'intérieur de la plage posologique étudiée. Le profil de concentrations sériques observé après administration de doses répétées de pioglitazone est semblable à celui auquel donne lieu l'administration d'une dose unique. Les concentrations sériques minimales de pioglitazone et de pioglitazone totale sont demeurées relativement stables tout au long des 26 semaines pendant lesquelles les diabétiques ayant pris part aux études cliniques ont reçu le traitement.

Bien que les concentrations sériques de pioglitazone augmentent puis diminuent rapidement au cours d'un intervalle posologique d'une dose par jour, la contribution des métabolites M-III et M-IV à la concentration sérique totale justifie l'administration

uniquotidienne du médicament. En effet, après administration d'une dose unique, les concentrations relatives de M-III et de M-IV sont substantielles à la fin de l'intervalle posologique. Conséquemment, à l'état d'équilibre, la contribution de ces deux métabolites fait en sorte que les concentrations sériques demeurent stables pendant un intervalle posologique de 24 heures.

La C_{max} moyenne de la pioglitazone, observée deux heures après administration à jeun ou trois heures après administration d'une dose de 45 mg avec des aliments chez 60 volontaires masculins en bonne santé, est de 1384,7 ng/mL. La clairance moyenne orale calculée (Cl/F) est de 0,0484 L/h•kg, et le volume de distribution apparent, de 0,617 L/kg. La clairance orale ne représente qu'une fraction du débit sanguin hépatique, ce qui suggère que la pioglitazone est un médicament de faible clairance. La valeur Vd/F est comparable au volume de 0,7 L/kg qu'occupe l'eau corporelle totale, ce qui donne à penser que la pioglitazone ne se distribue pas abondamment dans l'organisme. D'après les données recueillies après administration de pioglitazone par voie IV chez l'animal, le volume de distribution à l'équilibre (V_{eq}) se situe entre 0,223 et 0,466 L/kg, ce qui suggère que cet agent ne se distribue que dans le compartiment vasculaire. Qui plus est, une étude sur la distribution tissulaire de ^{14}C -pioglitazone montre que ce médicament ne se distribue pas abondamment dans les tissus, sauf dans ceux où l'irrigation est élevée.

Étant donné que la pioglitazone est fortement liée aux protéines dans le sérum humain (> 99 %) — à l'albumine principalement, mais aussi à la glycoprotéine acide α_1 et aux globulines α et β , sites d'affinité moindre que l'albumine —, il est normal que le volume de distribution soit faible. La glycoprotéine acide α_1 et les globulines β sont toutes deux des sites non saturables de forte affinité, de sorte que tout déplacement important est peu probable. Les métabolites M-III et M-IV sont eux aussi fortement liés aux protéines (> 98 %). Le coefficient de partage plasma/érythrocytes de la pioglitazone est faible, celle-ci pénétrant à environ 4 % dans les érythrocytes.

D'après les modèles animaux, le métabolisme de la pioglitazone se déroule surtout dans le foie, mais le rein pourrait également jouer un rôle. Comme l'indiquent diverses études réalisées avec des microsomes en culture et des microsomes hépatiques spécifiques, plus de 50 % du métabolisme procède des isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P_{450} , mais d'autres isoenzymes y participent également. Ces isoenzymes peuvent servir de voie compensatoire, amoindrissant l'effet des médicaments administrés en concomitance sur le métabolisme de la pioglitazone. Des études *in vitro* montrent que la pioglitazone n'exerce aucun effet inhibiteur ou inducteur sur les isoenzymes du système de cytochromes P_{450} .

Moins de 30 % de la dose se retrouve sous forme de métabolites conjugués ou non conjugués dans l'urine après administration par voie orale. Le métabolite majoritaire (12,4 %) est le M-V, auquel font suite les métabolites M-VI (7,8 %) et M-IV (5,8 %). On suppose que la fraction restante est excrétée dans les fèces par voie biliaire, comme cela se produit chez les animaux. La quantité de pioglitazone excrétée telle quelle par le rein est négligeable. La clairance orale calculée de la pioglitazone inchangée est représentée par la clairance métabolique, après correction en fonction de la biodisponibilité. Bien que

son volume de distribution apparent soit relativement faible, la pioglitazone, de même que ses métabolites, est lentement éliminée du sérum. Cette lente élimination s'explique par le faible métabolisme ou la clairance intrinsèque de la pioglitazone, de même que par sa forte liaison aux protéines plasmatiques.

L'administration de doses multiples de pioglitazone ne modifie pas l'activité anticoagulante de la phenprocoumone ou de la warfarine. Pour le temps de Quick comme pour le RNI, le rapport estimé des moyennes géométriques individuelles, avec et sans pioglitazone, se situe à l'intérieur des bornes prédéfinies comme délimitant l'équivalence (70 % à 143 %).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La comparaison de la toxicité intrapéritonéale aiguë de la pioglitazone avec celle de quatre de ses métabolites (M-II, M-III, M-IV et M-V) révèle que la toxicité de ce composé est comparable à celle des métabolites M-II et M-III, mais supérieure à celle des métabolites M-IV et M-V. Dans l'ensemble, les données indiquent que la toxicité aiguë de la pioglitazone administrée par voie orale ou intraveineuse chez la souris, le rat et le singe est minime, les manifestations les plus fréquentes étant associées à l'excipient utilisé. De plus, ces données indiquent également que la toxicité aiguë des métabolites M-II et M-III est comparable à celle du composé dont ils sont issus.

Toxicité chronique

Une hypertrophie du cœur a été observée chez des souris (100 mg/kg), des rats (≥ 4 mg/kg) et des chiens (3 mg/kg) ayant reçu des doses orales de pioglitazone (environ 11, 1 et 2 fois supérieures, respectivement, à la dose orale maximum recommandée en mg/m² chez l'humain). Des décès précoces, associés au médicament et causés par un dysfonctionnement apparent de la fonction cardiaque, ont été observés chez des rats ayant reçu une dose orale de 160 mg/kg par jour (environ 35 fois la dose orale maximum recommandée en mg/m² chez l'humain) au cours d'une étude d'une durée de 1 an. Des cas d'hypertrophie cardiaque ont été observés dans une étude de 13 semaines chez des singes ayant reçu des doses orales de 8,9 mg/kg ou plus (environ 4 fois la dose orale maximum recommandée en mg/m² chez l'humain), mais tel n'a pas été le cas dans une étude de 52 semaines dans laquelle les animaux ont reçu des doses orales allant jusqu'à 32 mg/kg (soit environ 13 fois la dose orale maximum recommandée en mg/m² chez l'humain).

Pouvoir mutagène

Le chlorhydrate de pioglitazone n'a eu aucun effet mutagène dans une série de plusieurs tests, dont le test de Ames, le test de mutations directes dans des cellules de mammifères (CHO/HPRT et AS52/XPRT), un essai cytogénétique *in vitro* sur cellules CHL, un test de synthèse non programmée de l'ADN et un test du micronoyau, réalisé *in vivo*.

Pouvoir carcinogène

Aucun nouveau cas de tumeur de la vessie n'a été observé lors d'une évaluation cytologique prospective réalisée auprès de plus de 1800 patients ayant reçu du chlorhydrate de pioglitazone dans le cadre d'études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Des résultats anormaux de la cytologie urinaire ont été observés à l'occasion chez des patients sous pioglitazone (0,72 %) ou placebo (0,88 %), signes de possible tumeur.

Reproduction et tératologie

Aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé chez des rats mâles et des rats femelles ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de pioglitazone allant jusqu'à 40 mg/kg par jour (environ 9 fois la dose orale maximum recommandée en mg/m² chez l'humain) avant et pendant l'accouplement, de même que durant la gestation.

L'administration, durant l'organogenèse, de doses orales de pioglitazone allant jusqu'à 80 mg/kg chez le rat et jusqu'à 160 mg/kg chez le lapin (environ 17 et 40 fois la dose orale maximale recommandée en mg/m² chez l'homme, respectivement) n'a pas eu d'effet tératogène. L'accouchement a été retardé chez les rates ayant reçu des doses orales de 40 mg/kg/jour ou plus (soit environ 10 fois la dose orale maximale recommandée en mg/m² chez l'homme), et des effets embryotoxiques ont été observés (comme en témoignent l'augmentation du nombre de pertes après implantation, le retard de croissance des fœtus et leur faible poids). Aucun effet toxique sur l'état fonctionnel ou le comportement des rejetons n'a été observé chez le rat. Chez le lapin, des effets embryotoxiques ont été observés à la dose orale de 160 mg/kg (soit environ 40 fois la dose orale maximale recommandée en mg/m² chez l'homme). Un retard de croissance postnatal, attribué au faible poids, a été observé chez les petits des rates ayant reçu des doses orales de 10 mg/kg ou plus (soit environ 2 fois la dose orale maximale recommandée en mg/m² chez l'homme) vers la fin de la gestation et pendant l'allaitement.

RÉFÉRENCES

1. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, et al. Pioglitazone 001 Study Group. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1605-1611.
2. Buse JG. Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: US clinical experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108[suppl 2]:S250-S255.
3. Buchanan TA, Meehan WP, Jeng YY et al. Blood pressure lowering by pioglitazone. Evidence for a direct vascular effect. *J Clin Invest* 1995;96(1):354-360.
4. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329(14):977-986.
5. Deng LJ, Wang F, Li HD. Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:831-836.
6. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J et al. The Pioglitazone 027 Study Group. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 22:1395-1409.
7. Einhorn D, Kipnes M, Glazer B. Pioglitazone 031 Study Group. Durability of glycemic control with pioglitazone in long-term combination and monotherapy. *Diabetes* 2001; 50 [suppl 2]: 443-P.
8. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest Jr JJ, McPherson PR for the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemias. *CMAJ* 2000;162(10):1441-1447.
9. Gegick CG, Altheimer MD. Comparison of effects of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors: Observations from a clinical practice. *Endocrine Prac.* 2001;7(3):162-169.
10. Grossman LD. New solutions for type 2 diabetes: The role of pioglitazone. *Pharmacoeconomics* 2002;20(Suppl 1):1-9.
11. Haffner SM, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:562-568.
12. Hagiwara T, Mikami H, Azuma J, et al. Pharmacokinetic study of AD-4833 in the elderly. *Jpn J Clin Exp Med* 1997;74(5):1307-1318.
13. Hiraga K. Clinical phase I study of AD-4833 single-dose and repeated-dose

- studies. *Jpn J Clin Exp Med* 1997;74(5):1884-1201.
14. Jaakkola T, Backman J, Neuvonen M, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:70–78.
 15. Jaakkola T, Backman J, Neuvonen M, et al. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Clin Pharmacol & Therapeutics* 2005;77:404-414.
 16. Kamada T, Kamikubo T, Tokuda T et al. Muscle fat content predicts clinical efficacy of pioglitazone in type 2 diabetic patients. *Diabetol* 2001;44[*suppl 1*]:A846.
 17. Kaneko T, Baba S, Toyota T, et al. Clinical evaluation of an insulin resistance-improving drug, AD-4833 in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) on diet therapy alone. *Jpn J Clin Exp Med* 1997;74(5):1227-1249.
 18. Kaneko T, Baba S, Toyota T, Akanuma Y, et al. Dose finding study of AD-4833 in patients with NIDDM on diet therapy alone - Double-blind comparative study on four dosages. *Jpn J Clin Exp Med* 1997;74(5):1250-1277.
 19. Kaneko T, Suzuki A, Inoue T, et al. Clinical evaluation of an insulin-resistance improving drug, AD-4833, in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus by concomitant administration with Basen[®] tablets - An open-labeled phase III study. *Jpn J Clin Exp Med* 1997;74(6):1540-1556.
 20. Khan M, St.Peter J, Xue J. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002;25(4):708-711.
 21. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MD et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001; 111:10-17.
 22. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, et al. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3452-3454.
 23. Lawrence JM, Reckless JPD. Pioglitazone. *Int J Clin Pract.* 2000;54(9):614-618
 24. Lean ME, Priest M, Stump S. Pioglitazone reduces intra-abdominal fat. *Diabetol* 2001;44[*suppl 1*]:A847.

25. Lebrizzi R, Egan J. Pioglitazone Study Group, 2000. The HbA_{1c} and blood glucose response to pioglitazone (ACTOS®) in combination with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50[suppl 1]:S58.
26. Maruyama H, Terauchi M, Hayashi M, et al. Relation between the effect of pioglitazone treatment on glucose-lipid metabolism, blood pressure and abdominal fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50 [suppl 1]:A503-P.
27. Meltzer S, Leiter L, Daneman D et al. Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;159[suppl 8]:S1-S29.
28. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001;24:710-719.
29. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2784-2791.
30. Nakamura T, Ushimiyama C, Shimada N, et al. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients. *J Diabetes Complications* 2000;14:250-254.
31. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, et al. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metab* 2001;50(10):1193-1196.
32. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB for the Pioglitazone 026 Study Group. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coronary Art Dis* 2001;12(5):413-423.
33. Rosenstock J. Pioglitazone 001 Study Group. Improved insulin sensitivity and beta-cell responsiveness suggested by HOMA analysis of pioglitazone therapy. *Diab Res Clin Prac* 2001;40[suppl 1]:S61.
34. Rubin CJ, Shaffer S. Echocardiographic assessment in patients with type 2 diabetes mellitus treated with pioglitazone. *Diabetes* 2000;49[suppl 1]:A364-A365.
35. Scherbaum W and Goke B. Pioglitazone reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2001;50(suppl 2)A462.
36. Takashina S, Ishida K, Kubo K. Clinical pharmacology of long-term treatment with AD- 4833 - A study on the effects of the drug concentrations and blood glucose levels. *Jpn J Clin Exp Med* 1997;74(6):1614-1626.

37. Tan M. Current treatment of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2000;[suppl 113]:54-62.
38. Tan M. How pioglitazone affects glucose and lipid metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108[Suppl 2]:S224-S233.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
40. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight diabetes type 2 patients (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-965.
41. Winkler K, Friedrich I, Nauck M, et al. Pioglitazone reduces dense LDL particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;50[Suppl 2]:592-P.
42. Yoshimoto T, Naruse M, Shizume H, et al. Vasculo-protective effects of insulin sensitizing agent pioglitazone in neointimal thickening and hypertensive vascular hypertrophy. *Atherosclerosis* 1999;3145:333-340.
43. Takeda Canada Inc., monographie de ^{Pr}Actos[®], date de révision : 9 mars 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **ratio-PIOGLITAZONE**

Comprimés de chlorhydrate de pioglitazone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **ratio-PIOGLITAZONE** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant résume en des termes simples les renseignements médicaux contenus dans la monographie de produit. Il ne comprend pas tous les renseignements scientifiques. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser **ratio-PIOGLITAZONE** :

En plus d'un régime alimentaire et d'un programme d'exercices, votre médecin vous a aussi prescrit **ratio-PIOGLITAZONE** afin de traiter votre diabète de type 2, c.-à-d. d'améliorer la maîtrise de votre glycémie. **ratio-PIOGLITAZONE** peut être employé seul ou en association avec une sulfonylurée ou de la metformine.

Qu'est-ce que le diabète de type 2?

L'insuline est une hormone produite par l'organisme afin de l'aider à utiliser les aliments pour produire de l'énergie. Il existe deux types de diabète : le diabète de type 1, dans lequel l'organisme cesse de produire de l'insuline, et le diabète de type 2, qui survient lorsque l'organisme ne répond pas à l'insuline aussi bien qu'il le devrait ou(et) qu'il n'en produit pas assez. Dans ce cas, le glucose (sucre) s'accumule dans le sang, ce qui peut entraîner de graves problèmes de santé, comme entre autres des lésions aux reins, aux yeux ou aux nerfs, des maladies cardiaques ou des accidents vasculaires cérébraux. L'objectif principal du traitement du diabète est d'abaisser la glycémie à un niveau normal.

Comment traite-t-on habituellement le diabète de type 2?

Le traitement du diabète de type 2 doit toujours comprendre un régime alimentaire approprié, un programme d'exercices et un programme d'amaigrissement sous surveillance médicale.

Comment **ratio-PIOGLITAZONE** agit-il?

ratio-PIOGLITAZONE fait partie d'une classe de médicaments appelés *insulinosensibilisateurs*. Cet agent aide l'organisme à mieux répondre à sa propre insuline, ce qui entraîne une réduction de la glycémie. Étant donné que **ratio-PIOGLITAZONE** n'augmente pas la production d'insuline, les cas d'hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang) sont rares lorsque cet agent est utilisé seul. Même si vous

prenez **ratio-PIOGLITAZONE**, vous ne devez pas abandonner pour autant votre régime alimentaire et votre programme d'exercices.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser **ratio-PIOGLITAZONE** :

ratio-PIOGLITAZONE ne doit pas être utilisé par les personnes qui :

- souffrent d'un trouble ou d'une insuffisance cardiaques;
- ont une maladie hépatique (du foie) grave;
- sont enceintes;
- sont allergiques au chlorhydrate de pioglitazone ou à tout autre ingrédient de **ratio-PIOGLITAZONE**;
- sont atteints ou ont déjà été atteints d'un cancer de la vessie;
- ont du sang dans leur urine ou dont l'urine a une coloration rouge.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de pioglitazone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, carboxyméthylcellulose calcique et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

ratio-PIOGLITAZONE est offert en comprimés de 15 mg, 30 mg ou 45 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Étant donné que **ratio-PIOGLITAZONE** n'exerce son action qu'en présence d'insuline, vous ne devez pas prendre ce médicament si vous avez un diabète de type 1 (lorsque le pancréas ne produit pas d'insuline).

Les effets secondaires graves de **ratio-PIOGLITAZONE** sont notamment :

- l'insuffisance cardiaque, dont les symptômes comprennent l'essoufflement, la faiblesse, la fatigue, l'enflure (œdème) ou un gain inhabituel de poids;
- les troubles du foie, dont les symptômes comprennent la fatigue, le manque d'appétit, des urines foncées, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.
- Le cancer de la vessie, dont les symptômes comprennent la présence de sang dans votre urine ou une coloration rouge de votre urine, une augmentation du besoin d'uriner ou de la douleur lorsque vous urinez.

ratio-PIOGLITAZONE ne doit pas être administré avec des sulfonylurées ou de la metformine, car son utilisation avec ces agents n'a pas été approuvée.

ratio-PIOGLITAZONE ne doit pas être administré avec de l'insuline, car son utilisation avec cette hormone n'a pas été approuvée.

Si vous prenez **ratio-PIOGLITAZONE** en association avec une sulfonylurée, vous pourriez devenir hypoglycémique (faible taux de sucre dans le sang). Demandez à votre médecin quoi faire en ce cas, ou adressez-vous à votre pharmacien ou à la personne chargée de votre enseignement sur le diabète. Montrez à vos amis, collègues et membres de votre famille ce qu'ils peuvent faire pour vous venir en aide si votre taux de sucre dans le sang devient trop bas.

Consultez votre médecin sans tarder si vous êtes soumis à un stress quelconque — comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une chirurgie —, car en pareil cas, il pourrait être nécessaire de modifier votre traitement.

Des fractures, habituellement de la main, du bras ou du pied, sont survenues chez des femmes traitées par **ratio-PIOGLITAZONE**. Informez-vous auprès de votre médecin au sujet du risque de fracture.

Avant de prendre **ratio-PIOGLITAZONE**, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- *Vous avez une maladie du foie.* **ratio-PIOGLITAZONE** n'est pas recommandé chez les personnes qui ont une maladie du foie.
- *Vous prévoyez devenir enceinte.* Durant la grossesse, seule l'insuline doit être utilisée pour normaliser la glycémie.
- *Vous allaitez.*
- *Vous n'êtes pas ménopausée, mais vous n'avez plus vos règles.* Comme d'autres médicaments de cette classe, **ratio-PIOGLITAZONE** peut entraîner une reprise de l'ovulation chez les femmes qui présentent une insulino-résistance. Vous pourriez donc devenir enceinte si vous n'employez pas de méthode contraceptive efficace.
- *Vous faites de la rétention d'eau (œdème).*

ratio-PIOGLITAZONE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments suivants interagissent avec ratio-PIOGLITAZONE :

Contraceptifs oraux : Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux doivent vérifier auprès de leur médecin s'il est nécessaire d'en ajuster la dose ou d'utiliser une autre méthode de contraception pendant le traitement par **ratio-PIOGLITAZONE**. Les femmes doivent également informer leur médecin de tout changement dans leur cycle mensuel.

ratio-PIOGLITAZONE peut également interagir avec d'autres médicaments comme le gemfibrozil, la rifampicine, la nifédipine et l'atorvastatine calcique. Si vous prenez l'un de ces médicaments, informez-en votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

ratio-PIOGLITAZONE se prend une fois par jour, avec ou sans repas. La dose initiale est de 15 mg ou 30 mg, une fois par jour. Ne pas dépasser 45 mg, une fois par jour.

ratio-PIOGLITAZONE ne peut vous aider à maîtriser votre glycémie que si vous le prenez régulièrement. Il est préférable de le prendre à la même heure chaque jour, au moment qui vous convient le mieux et conformément aux directives de votre médecin ou de votre pharmacien.

ratio-PIOGLITAZONE a été prescrit à vous seul. N'en donnez pas à quelqu'un d'autre, même s'il s'agit d'une personne qui a les mêmes troubles de santé que vous.

Surdosage

En cas de surdosage, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien, ou communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de **ratio-PIOGLITAZONE**, ne doublez pas la dose suivante pour tenter de vous rattraper. Prenez simplement la prochaine à l'heure habituelle le lendemain.

Examens de routine :

- *Glycémie à jeun :* Mesurez votre glycémie avec votre glucomètre aussi souvent que le recommande votre médecin.
- *Hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) :* Test périodique destiné à vérifier si la glycémie est bien maîtrisée.
- *Enzymes hépatiques :* Épreuve que peut recommander votre médecin avant le début du traitement par **ratio-PIOGLITAZONE** et occasionnellement par la suite, afin de vérifier l'état de votre fonction hépatique.
- *Yeux :* Des examens de la vue doivent être faits régulièrement. En effet, dans de rares cas, certains patients ont eu des problèmes de vision durant le traitement par **ratio-PIOGLITAZONE**, en raison d'une enflure du fond de l'œil.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires suivants ont été signalés fréquemment (c.-à-d. qu'ils peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Œdème (rétention liquidienne ou enflure). Il s'agit d'une situation qui peut conduire à l'insuffisance cardiaque. En cas d'œdème des extrémités (bras et jambes, mains et pieds), de prise de poids plus rapide que d'habitude, de fatigue, de troubles respiratoires ou d'essoufflement, communiquez avec votre médecin, car ces symptômes, bien que non spécifiques, peuvent être des signes avant-coureurs de trouble ou d'insuffisance cardiaques.
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) si vous prenez **ratio-PIOGLITAZONE** en association avec d'autres médicaments contre le diabète (p. ex. la metformine ou une sulfonylurée). Étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration ou faim sont des signes d'un taux de sucre trop bas. Cela peut se produire lorsque vous sautez un repas, consommez de l'alcool, prenez d'autres hypoglycémifiants (médicaments qui abaissent le taux de sucre dans le sang), faites de l'exercice physique (particulièrement intense ou pendant une longue période) ou si vous avez d'autres problèmes de santé. Si ces symptômes hypoglycémiques vous incommode, informez-en votre médecin. Votre risque d'hypoglycémie est moins élevé si vous prenez uniquement **ratio-PIOGLITAZONE**.
- Augmentation du poids. Communiquez avec votre médecin si vous prenez soudainement beaucoup de poids.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans de rares cas (c.-à-d. qu'ils peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000) :

- Troubles du foie. Cessez de prendre **ratio-PIOGLITAZONE** et communiquez immédiatement avec votre médecin si vous éprouvez les symptômes suivants : nausées, vomissements, maux d'estomac, perte d'appétit, fatigue, urines foncées, jaunissement de la peau.
- Hémorragie utérine (saignements ou taches vaginales inattendus) lors de la prise de contraceptifs oraux. Plus généralement, si vous éprouvez tout symptôme persistant ou gênant, discutez-en avec votre médecin.
- Vue brouillée en raison de la présence de liquide (enflure) dans le fond de l'œil.
- Fractures, habituellement de la main, du bras ou du pied. Ce symptôme a été observé chez des femmes traitées par **ratio-PIOGLITAZONE**. Informez-vous auprès de votre médecin au sujet du risque de fracture.
- Cancer de la vessie. Si vous remarquez du sang dans vos urines ou que celles-ci ont une coloration rouge, ou si vous ressentez une envie d'uriner plus fréquente ou de la douleur lorsque vous urinez, cessez de prendre **ratio-PIOGLITAZONE** et appelez immédiatement votre médecin.

Les effets secondaires suivants ont été signalés dans de très rares cas (c.-à-d. qu'ils peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000) :

- Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire (accumulation de liquide dans les poumons). Les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprennent l'essoufflement, la fatigue après une activité physique peu intense, comme la marche, le fait de se réveiller essoufflé la nuit, l'enflure des chevilles ou des pieds. L'un des symptômes de l'œdème pulmonaire est l'essoufflement, qui peut être très important et qui peut s'aggraver dans la position couchée. Si ces symptômes surviennent, cessez de prendre **ratio-PIOGLITAZONE** et appelez votre médecin immédiatement.
- Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang). Si cet effet survient, vous pourriez vous sentir très faible ou très fatigué.
- Enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant causer de la difficulté à avaler ou à respirer); urticaire ou éruptions cutanées (qui peuvent démanger). Si ces symptômes surviennent, cessez de prendre **ratio-PIOGLITAZONE** et appelez votre médecin immédiatement.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez immédiatement de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent Accumulation de liquide ou enflure des extrémités (bras et jambes/mains et pieds)		√	
Fréquent (avec la prise d'un autre antidiabétique) Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration, faim	√		

Rare	Troubles du foie : nausées, vomissements, maux d'estomac, perte d'appétit, fatigue, urines foncées ou jaunissement de la peau			√
	Vue brouillée ou réduite en raison de la présence de liquide (enflure) dans le fond de l'œil			√
	Fractures, habituellement de la main, du bras ou du pied, chez les femmes		√	
	Cancer de la vessie : sang dans les urines ou coloration rouge des urines, envie d'uriner plus fréquente, douleur lorsque vous urinez			
Très rare	Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire (liquide dans les poumons) : difficulté à respirer ou essoufflement, fatigue après une activité physique légère, fatigue inhabituelle, se réveiller essoufflé la nuit, enflure des chevilles ou des pieds, prise de poids plus rapide que d'habitude			√
	Réactions allergiques : enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant causer de la difficulté à avaler ou à respirer);			√

	urticaire ou éruptions cutanées			
--	---------------------------------	--	--	--

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de **ratio-PIOGLITAZONE**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez **ratio-PIOGLITAZONE** à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans son contenant d'origine fermé hermétiquement, à l'abri de l'humidité.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

***REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les

professionnels de la santé, en communiquant avec Teva
Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais),
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
ratiopharm inc.
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 1^{er} février 2013