

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRAN-Pioglitazone

Comprimés de pioglitazone

15, 30 et 45 mg de pioglitazone sous forme de chlorhydrate de pioglitazone

Agent antidiabétique

**Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.
2680 Matheson Blvd. E., Suite 200
Mississauga, ON L4W 0A5
Canada**

**DATE DE RÉVISION :
20 février 2013**

N° de contrôle : 161918

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.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	35
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	47

Pr RAN- Pioglitazone
(Comprimés de pioglitazone)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes posologiques et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés/ 15 mg, 30 mg, 45 mg	Lactose monohydraté, carmellose calcique, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium, eau purifiée

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Indications

RAN- 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.

RAN- Pioglitazone est indiqué en association avec une sulfonylurée ou la metformine lorsque le régime alimentaire, l'exercice et le médicament administré seul ne donnent pas un contrôle glycémique adéquat.

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 primaire du diabète de type 2, mais aussi pour le maintien de l'efficacité du traitement médicamenteux.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Aucune différence significative quant à l'efficacité et l'innocuité n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les sujets plus jeunes pendant les essais cliniques sur le chlorhydrate de pioglitazone.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de RAN- Pioglitazone chez l'enfant n'ont pas été établies. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

RAN- Pioglitazone (chlorhydrate de pioglitazone) est contre-indiqué en présence de :

- hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un ou l'autre de ses constituants;
- insuffisance hépatique grave (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatiques);
- état cardiaque de classe I à IV selon les critères de la *New York Heart Association* (NYHA);
- grossesse; l'administration d'insuline pendant la grossesse est recommandée pour contrôler la glycémie. L'administration d'agents antidiabétiques oraux est contre-indiquée (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Femmes enceintes).
- cancer de la vessie actif ou des antécédents de cancer de la vessie
- hématurie macroscopique n'ayant pas fait l'objet d'investigation

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. RAN- Pioglitazone ne devrait donc pas être administré aux patients atteints de diabète de type 1, ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

L'administration concomitante de RAN-Pioglitazone et d'insuline est contre-indiquée (*voir* ESSAIS CLINIQUES). L'administration concomitante de RAN-Pioglitazone et de la metformine ET d'une sulfonylurée (trithérapie) n'est pas indiquée.

Prise de poids : RAN- Pioglitazone peut être associé à une prise de poids. Les prises de poids moyennes au cours des études contrôlées sur la monothérapie ont varié de 0,5 à 2,8 kg. Au cours des études contrôlées sur le traitement d'association, les prises de poids moyennes ont varié de 0,95 à 3,0 kg. Si la prise de poids est excessive, il faut réévaluer le traitement (*voir* ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Fractures : Une analyse des données regroupées d'études contrôlées, randomisées et à double insu, a démontré une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez des patientes prenant le chlorhydrate de pioglitazone par rapport aux femmes traitées par un médicament ne faisant pas partie de la classe des thiazolidinédiones ou un placebo (2,6 % par rapport à 1,7 %). La plupart des fractures sont survenues au niveau d'un membre supérieur distal ou d'un membre inférieur distal. Il faut envisager le risque de fracture chez tous les patients traités avec RAN-Pioglitazone Pioglitazone.

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir PARTIE II, TOXICOLOGIE, pour les études chez des animaux.

Cardiovasculaire

Insuffisance cardiaque congestive : Les thiazolidinédiones, comme RAN-Pioglitazone, soit en monothérapie ou en association avec d'autres agents antidiabétiques, peuvent causer de la rétention aqueuse susceptible d'entraîner une insuffisance cardiaque congestive. La rétention aqueuse peut dans de très rares cas se présenter sous forme d'une prise de poids excessive et rapide. Il y a lieu de surveiller les signes et symptômes d'effets indésirables liés à la rétention aqueuse et à l'insuffisance cardiaque chez tous les patients. Il faut plus particulièrement surveiller étroitement, les patients qui sont à risque d'insuffisance cardiaque, y compris ceux qui reçoivent un traitement concomitant qui augmente les taux d'insuline (p. ex., sulfonylurées) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Le traitement par des thiazolidinédiones, comme la pioglitazone, a été associé à des cas d'insuffisance cardiaque congestive dont certains étaient difficiles à traiter à moins d'interrompre la prise du médicament. Si une détérioration de l'état cardiaque survient, il y a lieu d'interrompre le traitement avec RAN-Pioglitazone.

Les patients ayant un syndrome coronarien aigu (SCA) courent un risque accru d'insuffisance cardiaque. Ainsi, compte tenu du fait que la pioglitazone pourrait causer ou aggraver l'insuffisance cardiaque, il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par la pioglitazone chez des patients présentant des manifestations coronariennes aiguës. De plus, l'arrêt de la pioglitazone durant la phase aiguë devrait être envisagé.

RAN-Pioglitazone est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe I, II, III et IV selon les critères de la NYHA. Les patients présentant une insuffisance cardiaque grave (y compris une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon les critères de la NYHA) n'ont pas été étudiés dans le cadre des essais cliniques (*voir ESSAIS CLINIQUES*).

Œdème : RAN-Pioglitazone doit être administré avec prudence en présence d'œdème. Au cours d'études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence d'œdèmes était supérieure chez les patients traités avec le chlorhydrate de pioglitazone par rapport à ceux des groupes témoins et pourrait être liée à la dose (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Pour des renseignements sur les œdèmes maculaires, *voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Ophtalmologiques.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie : Aucun cas d'hypoglycémie confirmée n'a été observé lors de l'administration de chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie; on ne devrait d'ailleurs pas s'attendre à la manifestation de ce trouble étant donné le mode d'action du médicament. Les patients qui prennent RAN-Pioglitazone en association avec d'autres agents hypoglycémifiants (par ex., des insulinosécréteurs) pourraient être vulnérables aux hypoglycémies. Par conséquent, une baisse de la dose de l'un ou l'autre agent peut 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 dans la vessie. Des tumeurs bénignes ou malignes à cellules transitionnelles ont été observées chez les rats mâles aux doses de 4 mg/kg par jour et plus (environ la dose orale maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²). Une autre étude de carcinogénicité de deux ans a été menée chez des souris mâles et femelles à des doses orales allant jusqu'à 100 mg/kg par jour (environ 11 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/m²). Aucune tumeur induite par le médicament n'a été observée dans les organes.

Lors de deux études de 3 ans dans lesquelles la pioglitazone a été comparée à un placebo ou au glyburide, on a signalé 16 cas de cancer de la vessie sur 3 656 (0,44 %) chez les patients prenant la pioglitazone comparativement à 5 cas sur 3 679 (0,14 %) chez les patients ne prenant pas la pioglitazone. 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, il y avait six cas (0,16 %) avec la pioglitazone et deux cas (0,05 %) avec le placebo.

Un rapport intérimaire à cinq ans d'une étude observationnelle de cohortes de 10 ans menée 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 de prendre la pioglitazone au-delà de 12 mois augmente le risque relatif de cancer de la vessie d'une année donnée de 40 %, ce qui équivaut à une augmentation absolue de 3 cas sur 10 000, allant d'environ 7 cas sur 10 000 (sans la pioglitazone) à environ 10 cas sur 10 000 (avec la pioglitazone).

On a signalé des cas de cancer de la vessie plus souvent dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés sur la pioglitazone (19 cas sur 12 506 patients, 0,15 %) que dans les groupes témoins (7 cas sur 10 212 patients, 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, il y avait 7 cas (0,06 %) avec la pioglitazone et 2 cas (0,02 %) dans les groupes témoins. Les données épidémiologiques disponibles semblent également indiquer 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.

Les facteurs de risque du cancer de la vessie doivent être évalués avant d'instaurer un traitement par la pioglitazone (les risques comprennent l'âge, le tabagisme actuel ou des antécédents de tabagisme, des antécédents familiaux de cancer de la vessie, l'exposition à des produits chimiques en milieu de travail ou à certains traitements contre le cancer tels que la cyclophosphamide et une radiothérapie à l'abdomen ou au bassin). Toute hématurie macroscopique doit être évaluée avant de commencer un traitement par la pioglitazone.

Les patients à qui on a prescrit de la pioglitazone doivent être avisés 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.

Hématologiques

Dans toutes les études cliniques, les valeurs moyennes de l'hémoglobine ont diminué de 2 à 4 % chez les patients traités avec la 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 a diminué de 151 à 147 g/L, l'éventail des valeurs se situant dans le 10 % des taux les plus bas entre 111 et 125 g/L. Dans une étude de suivi ouverte à long terme de 84 semaines additionnelles portant sur la monothérapie, le taux d'hémoglobine a peu changé, diminuant de 151 à 143 g/L. Dans les études sur le traitement d'association, le taux moyen d'hémoglobine a diminué de 147 à 142 g/L, l'éventail des valeurs se situant dans le 10 % des taux les plus bas entre 100 et 124 g/L. Dans une étude de suivi ouverte à long terme de 72 semaines additionnelles portant sur le traitement d'association, le taux d'hémoglobine a peu changé, diminuant de 147 à 138 g/L. Ces changements peuvent être liés à une augmentation du volume plasmatique et n'ont entraîné aucun effet clinique hématologique significatif (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux).

Hépatiques

De rares cas d'atteinte hépatocellulaire grave ont été signalés comme étant liés à l'administration de thiazolidinédiones. **Le traitement avec RAN-Pioglitazone ne doit pas être instauré lorsque les taux initiaux d'enzymes hépatiques sont élevés (ALT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale).**

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 structure thiazolidinédione de la pioglitazone est la même que celle de la troglitazone, qui a été associée à une hépatotoxicité idiosyncrasique et à de rares cas d'insuffisance hépatique, de greffes de foie et de décès. Après la commercialisation de chlorhydrate de pioglitazone, des cas d'hépatite, d'élévation des enzymes hépatiques à ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale et d'insuffisance hépatique avec ou sans conséquences mortelles ont été signalés. On recommande de surveiller périodiquement les enzymes hépatiques lors d'un traitement avec RAN-Pioglitazone. Il convient de vérifier les enzymes hépatiques chez tous les patients avant d'instaurer un traitement avec RAN-Pioglitazone. Une fois le traitement avec RAN-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 avec RAN-Pioglitazone, il y a lieu de rechercher la cause de cette hausse des enzymes hépatiques.

L'instauration d'un traitement avec RAN-Pioglitazone, ou sa poursuite, en présence de légères hausses des enzymes hépatiques doit s'effectuer avec prudence et comporter un suivi clinique étroit 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 avec RAN-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 si le patient présente un ictère, il faut interrompre le traitement avec RAN-Pioglitazone (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). (Pour le traitement en présence d'insuffisance hépatique, voir la section Populations spéciales).

Ophthalmologiques

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 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, Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament).

Fonction sexuelle et appareil reproducteur

Chez les patientes anovulatoires préménopausées et insulino-résistantes, l'administration de thiazolidinédiones, y compris RAN-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 spéciales

Femmes enceintes :

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. L'administration de RAN-Pioglitazone est contre-indiquée 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 incidence 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 pour maintenir la glycémie le plus près possible de la normale.

Pour de plus amples renseignements, *voir* TOXICOLOGIE, Reproduction et Tératologie.

Femmes qui allaitent :

La pioglitazone est sécrétée dans le lait des rates en lactation. On ignore si la pioglitazone est sécrétée dans le lait humain. Puisque de nombreux médicaments passent dans le lait humain, RAN-Pioglitazone ne devrait pas être administré à la femme qui allaite.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de pioglitazone chez l'enfant n'ont pas été établies. Son utilisation n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

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

Surveillance et examens de laboratoire

Des mesures de la glycémie plasmatique à jeun et de l'HbA_{1c} doivent être effectuées périodiquement afin de surveiller le contrôle de la glycémie et la réponse thérapeutique à RAN-Pioglitazone. La surveillance des enzymes hépatiques est recommandée chez tous les patients avant l'instauration du traitement avec RAN-Pioglitazone et périodiquement par la suite selon le jugement clinique du professionnel de la santé (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatiques et EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats Hématologiques et de Chimie Clinique Anormaux*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Dans les essais cliniques à l'échelle mondiale, plus de 3 700 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités avec le chlorhydrate de pioglitazone. Dans la plupart des cas, l'incidence des effets indésirables cliniques était semblable chez les patients recevant le chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie et ceux recevant le chlorhydrate de pioglitazone en association avec des sulfonyles ou de la metformine.

Effets indésirables 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le Tableau 1 montre l'incidence globale et les types d'effets indésirables signalés au cours des essais cliniques contrôlés contre placebo portant sur l'administration de chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie à raison de 7,5, 15, 30 ou 45 mg une fois par jour.

Tableau 1 - Études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'administration du chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie : effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients traités avec le chlorhydrate de pioglitazone

	(% de patients)	
	Placebo n = 259	chlorhydrate de pioglitazone n = 606
Infection des voies respiratoires supérieures	8,5	13,2
Céphalées	6,9	9,1
Sinusite	4,6	6,3
Myalgie	2,7	5,4
Trouble dentaire	2,3	5,3
Aggravation du diabète sucré	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 de suivi, ouverte à long terme sur la monothérapie, l'incidence cumulative de l'œdème a été de 6,0 % avec chlorhydrate de pioglitazone. Des douleurs thoraciques ont été signalées par 2,3 % des patients traités avec le chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie par rapport à 1,5 % de ceux recevant le placebo. Des troubles de la fréquence et du rythme cardiaque ont été signalés chez 1,0 % des patients recevant le chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie par rapport à 1,2 % de ceux recevant le placebo. Une hypoglycémie a été ressentie par 1,2 % des patients sous chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie par rapport à aucun des patients du groupe placebo.

Les effets indésirables signalés fréquemment (fréquence $> 1\%$, $< 10\%$) et au moins 0,5 % plus souvent qu'avec le placebo au cours des études à double insu contrôlées contre placebo portant sur le chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie étaient : troubles de la vue, infection des voies respiratoires supérieures, prise de poids et hypo-esthésie.

Les types d'effets indésirables cliniques signalés au cours du traitement avec le chlorhydrate de pioglitazone en association avec des sulfonyles (N = 373) ou la metformine (N = 168) étaient en général semblables aux effets pendant la monothérapie. Les effets indésirables les plus souvent signalés au cours des études sur l'association de la pioglitazone avec une sulfonyle ou la metformine figurent au Tableau 2.

Tableau 2 - Études contrôlées contre placebo sur l'association du chlorhydrate de pioglitazone avec une sulfonylurée ou la metformine : effets indésirables signalés à une fréquence $\geq 5\%$ dans un des groupes

Traitement d'association	(% des patients)			
	Sulfonylurée		Metformine	
	Placebo n=187	chlorhydrate de pioglitazone n=373	Placebo n=160	chlorhydrate de pioglitazone n=168
Groupe de traitement				
Infection 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
Maux de tête	3,7	4,8	1,9	6,0

Une hypoglycémie légère à modérée a été signalée pendant les traitements d'association avec une sulfonylurée. Au cours des études à double insu sur l'association du chlorhydrate de pioglitazone avec une sulfonylurée, les hypoglycémies ont été plus fréquentes chez les patients qui avaient d'abord reçu le chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg que chez ceux qui avaient reçu un placebo ou le chlorhydrate de pioglitazone à 15 mg (Tableau 3).

L'œdème a aussi été plus fréquent chez les patients recevant le chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg (Tableau 3; voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prise de poids, Œdème).

Tableau 3 - Certains effets indésirables survenus au cours des études contrôlées sur le traitement d'association

Combination Therapy	Sulfonylurée			Metformine	
	Placebo	chlorhydrate de pioglitazone 15 mg	chlorhydrate de pioglitazone 30 mg	Placebo	chlorhydrate de pioglitazone 30 mg
		N	N		N
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 Douleurs thoraciques et anomalies de l'ECG

³ Angine de poitrine, infarctus du myocarde, ischémie myocardique et accidents ischémiques transitoires

Au cours d'une étude de prolongation ouverte, le chlorhydrate de pioglitazone a été associé à une sulfonylurée ou la metformine. La dose a été ajustée en fonction de l'HbA_{1c}. Certains effets indésirables survenus pendant cette étude à long terme figurent au Tableau 4. Toutefois, l'étude ne comportait pas de groupe placebo pour vérification du taux de base des effets indésirables.

Tableau 4 - Certains effets indésirables survenus au cours d'une étude ouverte 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)

¹Œdème et œdème périphérique

²Douleurs thoraciques et anomalies de l'ECG

³Angine de poitrine, infarctus du myocarde, ischémie myocardique et accidents ischémiques transitoires

L'incidence des retraits des essais cliniques en raison d'un effet indésirable autre que l'hyperglycémie était semblable avec le placebo (2,8 %) et le chlorhydrate de pioglitazone (3,3 %).

Dans tous les essais cliniques, on a observé une prise de poids. Entre autres, une prise de poids excessive a entraîné le retrait de deux patients d'un essai clinique (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Résultats Hématologiques et de Chimie Clinique Anormaux

Hématologiques : Dans toutes les études cliniques, les valeurs moyennes de l'hémoglobine ont diminué de 2 à 4% chez les patients traités avec 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).

Concentrations de CPK : Lors des tests de laboratoires effectués pendant les essais cliniques, on a noté des élévations sporadiques, passagères marquées de la créatinine-phosphokinase (CPK). Une élévation isolée supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez neuf patients (valeurs de 2 150 à 11 400 UI/L). Six de ces patients ont continué le traitement avec le chlorhydrate de pioglitazone; deux patients avaient terminé le traitement à l'étude au moment de l'élévation; un patient a abandonné le traitement à l'étude en raison de cette élévation. Les taux de CPK se sont rétablis sans séquelles cliniques apparentes. Le lien entre ces élévations et le traitement avec le chlorhydrate de pioglitazone n'a pu être établi.

Taux de transaminases sériques : Dans les essais cliniques randomisés à double insu, les valeurs de l'ALT étaient ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale chez 4 des 1 526 patients traités avec le chlorhydrate de 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 avec la pioglitazone (0,43 %). Lors du suivi, les hausses de l'ALT se sont révélées réversibles dans tous les cas. Dans la population de patients traités avec le chlorhydrate de pioglitazone, les valeurs moyennes de la bilirubine, de l'AST, de l'ALT, de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl transférase (GGT) étaient plus faibles à la visite finale

comparativement aux valeurs initiales. Moins de 0,12 % des patients traités avec le chlorhydrate de 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.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

Les observations faites post-commercialisation lors de l'exposition au chlorhydrate de pioglitazone, y compris les rapports non sollicités d'effets indésirables, sont données ci-dessous. Étant donné que les effets indésirables sont signalés volontairement et proviennent d'une population d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ni d'établir clairement un lien causal avec l'exposition au chlorhydrate de pioglitazone.

Après la commercialisation du le 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 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.

L'apparition ou l'aggravation de l'œdème maculaire (diabétique) avec diminution de l'acuité visuelle ont été signalées à de rares occasions avec la pioglitazone que ce soit en monothérapie ou en traitement d'association. Les patients présentant ces problèmes ont également signalé souvent un œdème périphérique concomitant. Dans certains cas, les symptômes se sont atténués après l'arrêt de la pioglitazone.

Une analyse des données regroupées d'études contrôlées, randomisées et à double insu, a démontré une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez des patientes prenant le chlorhydrate de pioglitazone par rapport aux femmes traitées par la metformine, une sulfonilurée ou un placebo (2,6 % par rapport à 1,7 %). La plupart des fractures sont survenues au niveau d'un membre supérieur distal ou d'un membre inférieur distal.

De très rares cas de cancers de la vessie associés à l'emploi de la pioglitazone ont été signalés après la commercialisation de ce produit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La pioglitazone n'a ni déclenché 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 calciques et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, étaient acceptés dans les essais cliniques.

Interactions médicament-médicament

Les résultats des études sur l'association du chlorhydrate de pioglitazone et des médicaments suivants chez des volontaires sains sont présentés ci-dessous.

Contraceptifs oraux : L'administration 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 des valeurs de la moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) de l'éthinylœstradiol de 0,87 (0,78 - 0,96) pour la C_{max} et de 0,89 (0,83 - 0,96) pour la SSC(0-24 h). Il n'y a pas eu de changement significatif de la C_{max} et de la SSC(0-24 h) pour la noréthindrone. Compte tenu de la grande variabilité de la pharmacocinétique de l'éthinylœstradiol, on ne connaît pas la signification clinique de cette constatation.

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

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 7 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 7 jours n'a pas modifié 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 prolongé par la warfarine.

Metformine : Chez des volontaires sains, l'administration conjointe de metformine (1000 mg) et de chlorhydrate de pioglitazone à la suite d'un traitement de 7 jours avec le chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique de la dose unique de metformine.

Chlorhydrate de fexofénadine : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) et de 60 mg de fexofénadine administrée par voie orale deux fois par jour pendant 7 jours n'a entraîné aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de pioglitazone. Le chlorhydrate de pioglitazone n'a pas eu d'effet significatif sur la

pharmacocinétique de la fexofénadine administrée le matin. Toutefois, l'administration concomitante du chlorhydrate de pioglitazone et de la fexofénadine administrée le soir a entraîné des valeurs de la moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) de la fexofénadine de 1,37 (1,14 - 1,63) pour la C_{max} et de 1,30 (1,15 - 1,46) pour la $SSC(0-\tau)$. La signification clinique de cette variation entre le matin et le soir n'est pas connue.

Midazolam : L'administration de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 15 jours suivi d'une seule dose de 7,5 mg de sirop de midazolam a entraîné des valeurs de la moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) du midazolam inchangé de 0,74 (0,66 - 0,84) pour la C_{max} et de 0,74 (0,65 - 0,83) pour la $SSC(0-inf)$.

Chlorhydrate de ranitidine : L'administration concomitante du chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) et de la ranitidine administrée par voie orale deux fois par jour pendant 4 ou 7 jours n'a entraîné aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la pioglitazone. Le chlorhydrate de pioglitazone n'a exercé aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la ranitidine.

Nifédipine LP : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 7 jours et de 30 mg de nifédipine LP administrée par voie orale une fois par jour pendant 4 jours à des volontaires de sexe masculin et féminin n'a pas modifié la pharmacocinétique de la nifédipine chez les femmes, mais a entraîné des valeurs de la moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) de la nifédipine inchangée de 0,75 (0,62 - 0,91) pour la C_{max} et de 0,78 (0,69 - 0,88) pour la $SSC(0-\tau)$ chez les hommes. Compte tenu de la grande variabilité de la pharmacocinétique de la nifédipine, on ne connaît pas la signification clinique de cette constatation.

Kétoconazole : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) et de 200 mg de kétoconazole administré deux fois par jour pendant 7 jours a entraîné des valeurs de la moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) de la pioglitazone totale de 1,17 (1,10 - 1,24) pour la C_{max} et de 1,21 (1,16 - 1,25) pour la $SSC(0-24 h)$ et de 1,29 (1,23 - 1,35) pour la C_{min} . On ne s'attend pas à ce que ces changements aient un effet significatif sur l'efficacité clinique de la pioglitazone.

Atorvastatine calcique : L'administration concomitante du chlorhydrate de pioglitazone (45 mg une fois par jour) pendant 7 jours et de l'atorvastatine calcique (LIPITOR^{MC}) à 80 mg une fois par jour a entraîné des valeurs de la moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) de la pioglitazone totale de 0,78 (0,70 - 0,88) pour la C_{max} et de 0,80 (0,73 - 0,88) pour la $SSC(0-24 h)$ et de 0,89 (0,82 - 0,96) pour la C_{min} . Pour l'atorvastatine totale, les valeurs de la moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) étaient de 0,76 (0,65 - 0,89) pour la C_{max} et de 0,87 (0,80 - 0,95) pour la $SSC(0-24 h)$ et de 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 la théophylline à 400 mg administrée deux fois par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des médicaments.

Gemfibrozil : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg et du gemfibrozil à 600 mg deux fois par jour (un inhibiteur de la CYP2C8) a entraîné une augmentation de 3 fois de la SSC de la pioglitazone. Étant donné le potentiel d'effets indésirables liés à la dose, une diminution de la dose peut être nécessaire lorsque le chlorhydrate de pioglitazone est administré en

concomitance avec le gemfibrozil. Une surveillance étroite du contrôle glycémique devrait être envisagée.

Rifampicine : L'administration concomitante de chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg et de la rifampicine à 600 mg une fois par jour (inducteur de la CYP2C8) a entraîné une diminution de 54 % de la SSC de la pioglitazone. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de chlorhydrate de pioglitazone lorsque ce médicament est administré en concomitance avec la rifampicine. Une surveillance étroite du contrôle glycémique devrait être envisagée.

Interactions médicament-aliments

RAN-Pioglitazone peut être pris indépendamment des repas. Les aliments prolongent légèrement le temps nécessaire pour atteindre les concentrations sériques maximales sans toutefois modifier le degré d'absorption.

Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction médicament-plantes médicinales n'a été établie.

Interactions avec les examens de laboratoire

Aucune interaction avec les examens 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 du contrôle à long terme de la glycémie que la seule glycémie à jeun. L'HbA_{1c} reflète la glycémie au cours des 2 ou 3 derniers mois. En pratique clinique, on recommande d'administrer RAN-Pioglitazone suffisamment longtemps pour permettre d'évaluer adéquatement le changement de l'HbA_{1c}, à moins que le contrôle de la glycémie ne se détériore.

On doit vérifier les enzymes hépatiques chez tous les patients avant l'instauration d'un traitement avec RAN-Pioglitazone. RAN-Pioglitazone est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique grave. Il ne faut pas commencer le traitement avec RAN-Pioglitazone en présence de preuves cliniques d'hépatopathie évolutive ou de taux élevés des transaminases sériques (ALT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale). Si les taux d'ALT demeurent > 3 fois la limite supérieure de la normale, il faut interrompre le traitement avec RAN-Pioglitazone. *Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatiques.* L'instauration du traitement ne requiert aucun ajustement posologique en présence d'hépatopathie (*voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations spéciales*).

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

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

RAN-Pioglitazone devrait être pris une fois par jour indépendamment des repas.

La dose de RAN-Pioglitazone ne devrait pas dépasser 45 mg une fois par jour puisque aucune étude clinique contrôlée contre placebo n'a porté sur une dose quotidienne supérieure à 45 mg.

Monothérapie : Dans les cas où le contrôle par le régime alimentaire et l'exercice est inadéquat, on peut instaurer le traitement avec RAN-Pioglitazone à raison de 15 mg ou de 30 mg une fois par jour. Lorsque la réponse à la dose initiale de RAN-Pioglitazone est insuffisante, on peut augmenter la dose par paliers, jusqu'à un maximum de 45 mg une fois par jour.

Traitement d'association : Dans le cas où le contrôle par une sulfonylurée ou la metformine est inadéquat, le traitement avec RAN-Pioglitazone peut être instauré à la dose de 15 ou de 30 mg une fois par jour. Lorsque la réponse à la dose initiale est insuffisante, on peut augmenter la dose de RAN-Pioglitazone par paliers, jusqu'à un maximum de 45 mg une fois par jour.

Chez les patients recevant une sulfonylurée, la dose de la sulfonylurée peut devoir être réduite si des hypoglycémies surviennent (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). Quant à la metformine, il est peu probable que la dose doive être ajustée en raison d'hypoglycémies.

Dose oubliée

Si une dose de RAN-Pioglitazone est oubliée à l'heure habituelle de prise, elle doit être prise aussitôt que possible. Toutefois, si le moment de la prochaine prise est trop proche, il faut sauter la dose oubliée et continuer le traitement à partir de la prochaine dose prévue.

SURDOSAGE

Pendant les essais cliniques contrôlés, un cas de surdosage avec 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 pendant cette période.

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

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison régional.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

RAN-Pioglitazone (chlorhydrate de pioglitazone) est un agent antidiabétique de la famille des thiazolidinédiones dont le mode d'action dépend de la présence de l'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 sulfonylurées, 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 des proliférateurs de 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. Il améliore significativement la sensibilité à l'insuline des tissus hépatiques et périphériques (muscle) 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. Dans des études cliniques à court terme de 16 semaines, on a démontré que le chlorhydrate de pioglitazone améliorerait significativement les marqueurs biochimiques de la fonction des cellules bêta du pancréas.

Dans des 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} (l'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 cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) 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 HDL-C 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 entraîne également des réductions faibles, mais significatives de la pression 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 insulinorésistants. 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'insulinorésistance 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 le chlorhydrate de pioglitazone ne stimule pas la sécrétion d'insuline, on ne prévoit pas d'hypoglycémie chez les patients traités avec RAN-Pioglitazone seul.

Au cours des études pharmacodynamiques effectuées en monothérapie tout comme en 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 contre placebo de 26 semaines à diverses doses, les taux moyens de triglycérides ont diminué dans les groupes recevant 15, 30 et 45 mg de chlorhydrate de pioglitazone, mais ils ont augmenté dans le groupe placebo. L'augmentation des taux moyens de HDL-C était supérieure chez les patients traités avec le chlorhydrate de pioglitazone que chez ceux du groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence constante entre les deux groupes pour ce qui est des taux de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et de cholestérol total (*voir* Tableau 5).

Tableau 5 - Taux de lipides dans une étude multicentrique contrôlée contre placebo de 26 semaines à diverses doses

	Placebo	Pioglitazone 15 mg une fois par jour	Pioglitazone 30 mg une fois par jour	Pioglitazone 45 mg une fois par jour
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 %
HDL-cholestérol (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 %
LDL-cholestérol (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 rapport à la valeur initiale (moyenne)	4,8 %	7,2 %	5,2 %	6,0 %
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 concordaient en général avec les données ci-dessus. Chez les patients traités avec 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 augmenté de 5 à 13 % dans le cas du HDL-C.

Des augmentations du taux de HDL-C et des baisses du taux de triglycérides statistiquement significatives ont également été observées avec le chlorhydrate de pioglitazone au cours de deux études (de 16 semaines chacune) contrôlées portant sur le traitement d'association pendant lesquelles des patients atteints de diabète de type 2 traités par une sulfonilurée ou la metformine ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou un traitement d'association avec 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 HDL-C 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 extraabdominales. La réduction des graisses viscérales est en corrélation avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline des tissus hépatiques et périphériques.

Le graphique ci-dessous (Figure 1) illustre le changement de poids chez les patients qui ont terminé 48 semaines de traitement par la pioglitazone au cours d'un essai ouvert.

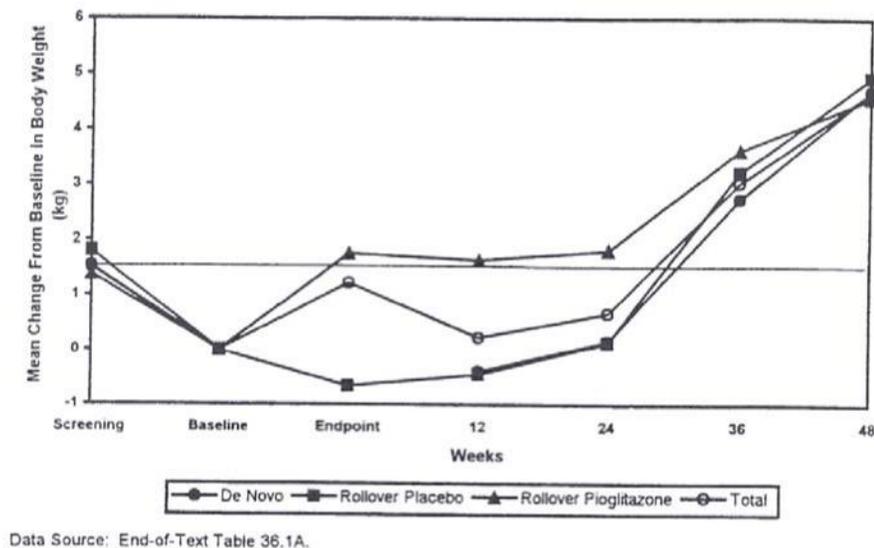


Figure 1. Changement moyen de poids depuis le début de l'étude lors de chaque visite des patients qui ont terminé 48 semaines de traitement ouvert

Comme on peut le voir dans la Figure 1, après 48 semaines, le changement moyen de poids par rapport à la valeur au début de l'étude 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 au placebo (traitement par placebo en double insu suivi d'un traitement ouvert par la pioglitazone) et à 5,36 kg dans le groupe passant à la pioglitazone (traitement par la pioglitazone en double insu suivi d'un traitement ouvert par la pioglitazone). Pour l'ensemble des patients, le changement de poids moyen depuis le début de l'étude était de 5,56 kg. Les changements de poids maximaux et minimaux observés jusqu'à 48 semaines après l'entrée dans cet essai ouvert étaient, pour l'ensemble des patients, de 21,77 kg et de - 19,86 kg, respectivement (changement de poids médian : 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 cas, 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 de 16 semaines contrôlées contre placebo et portant sur le traitement

d'association, l'augmentation moyenne du poids a été comme suit dans tous les groupes traités avec le chlorhydrate de pioglitazone : l'association du chlorhydrate de pioglitazone à 15 mg et à 30 mg et d'une sulfonyleurée a produit des augmentations moyennes de poids de 1,9 et de 2,9 kg, respectivement; l'association du chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg et de la metformine a produit une augmentation moyenne de poids de 0,95 kg.

Cependant, le changement de poids a beaucoup varié d'une personne à l'autre. Le Tableau 6 donne les changements de poids survenus au cours de ces études (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Prise de poids*).

Tableau 6- Changements de poids au cours des études à double insu portant sur les traitements d'association

Traitement d'association :	Sulfonyleurée			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)
Prise de 0 à 5 kg	49 (30,6)	110 (70,0)	106 (63,1)	33 (29,5)	81 (59,1)
Prise de > 5 à 10 kg	2 (1,3)	16 (10,2)	36 (21,4)	1 (0,9)	15 (10,9)
Prise de > 10 kg	-	1 (0,6)	2 (1,2)	-	-

Chez les patients recevant un traitement à long terme en association avec une sulfonyleurée ou la metformine, la prise de poids médiane (5,40 kg après au moins 60 semaines de traitement au chlorhydrate de pioglitazone) a été semblable à la prise de poids médiane observée pendant la monothérapie avec le chlorhydrate de pioglitazone (4,54 kg après 48 semaines).

Pharmacocinétique

Les concentrations sériques de pioglitazone totale (la pioglitazone et ses métabolites actifs) demeurent élevées 24 heures après l'administration unique quotidienne. Les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la pioglitazone tout comme de la pioglitazone totale sont atteintes en 7 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 la surface totale sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps (SSC).

Aux posologies de 15 et de 30 mg par jour, la concentration sérique maximale (C_{max}), la SSC et les concentrations sériques minimales (C_{min}) de la pioglitazone et de la pioglitazone totale augmentent proportionnellement à la dose, mais à 60 mg par jour, les augmentations sont légèrement moins que proportionnelles.

Absorption : Après administration orale à un 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 l'atteinte des concentrations sériques maximales à 3 ou 4 heures, mais sans modifier 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 $0,63 \pm 0,41$ L/kg de poids corporel (moyenne \pm écart type). 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 se transforment en outre partiellement en glucuroconjugués ou en conjugués de sulfate. Les métabolites M-II et M-IV (dérivés hydroxy de la pioglitazone) ainsi que M-III (dérivé céto de la pioglitazone) sont pharmacologiquement actifs dans les modèles animaux du diabète de type 2. En plus de la pioglitazone, les métabolites M-III et M-IV sont les principales espèces liées au médicament identifiées dans le sérum humain après l'administration de doses multiples.

La pioglitazone incubée avec le cytochrome P450 humain exprimé ou des microsomes hépatiques humains entraîne la formation des métabolites M-IV et, à un degré moindre, M-II. Les principales isoenzymes du cytochrome P450 qui jouent un rôle dans le métabolisme hépatique de la pioglitazone sont la CYP2C8 et la CYP3A4 (> 50 % du métabolisme), et une variété d'autres isoenzymes dont la CYP1A1, isoenzyme surtout extra-hépatique, y contribuent également. Le kétoconazole a inhibé jusqu'à 85 % du métabolisme hépatique de la pioglitazone *in vitro* à une concentration équimolaire à celle de la pioglitazone. Aux concentrations supérieures aux valeurs thérapeutiques, la pioglitazone n'exerçait aucun effet sur les réactions facilitées par les microsomes hépatiques humains exprimant les isoenzymes du cytochrome P450, y compris la CYP2C8 et la CYP3A4. Une induction ou une inhibition potentielle du CYP3A4 par la pioglitazone a été observée *in vivo* (voir Interactions médicament-médicament).

Excrétion : Après administration orale, environ 15 à 30 % de la dose de pioglitazone sont retrouvés 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 de ceux-ci. On présume que la majeure partie de la dose orale est excrétée dans la bile, soit inchangée, soit sous forme de métabolites, puis éliminée dans les fèces.

La demi-vie sérique moyenne de la pioglitazone et celle de la pioglitazone totale varient de 3 à 7 heures et de 16 à 24 heures, respectivement. Selon les calculs, la clairance apparente de la pioglitazone, CL/F, est de 5 à 7 L/h.

Cas particuliers et états pathologiques

Pédiatrie : Aucune donnée sur la pharmacocinétique chez l'enfant n'est disponible. RAN-Pioglitazone n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

Gériatrie : Chez les sujets âgés en bonne santé, les concentrations sériques maximales de pioglitazone et de pioglitazone totale ne diffèrent pas de façon significative de celles de sujets plus jeunes, mais les valeurs de la SSC y 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 : La pioglitazone a amélioré le contrôle de la glycémie chez les hommes et les femmes. Dans les essais cliniques contrôlés, les valeurs moyennes de la C_{max} et de la SSC étaient augmentées de 20 à 60 % chez les femmes. Les diminutions de l'hémoglobine A_{1C} (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 à chaque patient pour atteindre le contrôle 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 Childs-Pugh. Les sujets ont reçu un comprimé de pioglitazone à 30 mg 10 minutes après un repas à teneur alimentaire contrôlée et avant l'analyse des changements des paramètres pharmacocinétiques sériques et de l'élimination urinaire de la pioglitazone et de ses métabolites. En présence de dysfonction hépatique, les concentrations maximales moyennes de pioglitazone et de pioglitazone totale (la pioglitazone et ses métabolites actifs) étaient réduites de 45% comparativement à celles des sujets témoins, mais les valeurs moyennes de la SSC sont demeurées les mêmes. Les résultats de cette étude ont révélé que le degré d'absorption de la pioglitazone, comme indiqué par la $SSC_{(0-24\text{ h})}$, était semblable chez les sujets sains et ceux atteints de dysfonction hépatique. Aucun effet indésirable imputable à la pioglitazone n'a été signalé 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'aucun effet indésirable attribué au médicament n'ait été observé dans l'un ou l'autre des groupes, la pioglitazone doit être administrée avec prudence en présence d'hépatopathie. Il ne faut pas commencer le traitement avec RAN-Pioglitazone en présence de preuves cliniques d'hépatopathie évolutive ou de taux élevés des transaminases sériques ($ALT > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) au départ (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de RAN-Pioglitazone peuvent être conservés à une température ambiante contrôlée (entre 15 °C et 30 °C). Tenir le contenant hermétiquement fermé et le protéger de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques et conditionnement :

Comprimés de 15 mg : Blanc, rond, à surface plane, avec un « 15 » en relief sur une face et un diamètre d'environ 5,5 mm. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés de 30 mg : Blanc, rond, à surface plane, avec un « 30 » en relief sur une face et un diamètre d'environ 7,0 mm. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés de 45 mg : Blanc, rond, à surface plane, avec un « 45 » en relief sur une face et un diamètre d'environ 8,0 mm. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Composition :

Ingrédients actifs : chlorhydrate de pioglitazone

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté , hydroxypropylcellulose, carmellose calcique, stéarate de magnésium.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

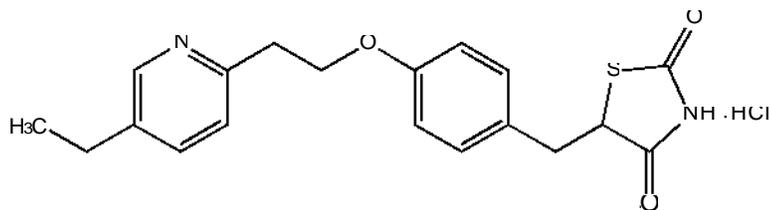
Dénomination commune : chlorhydrate de pioglitazone

Nom chimique : monochlorhydrate de (\pm)-5-[[4-[2-(5-éthyl-2-pyridinyl)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinédione

Formule moléculaire : $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

Poids moléculaire : 392,90

Formule développée:



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanc à blanc cassé, sans odeur et légèrement amer.

Profil de solubilité : Soluble dans le diméthylformamide, légèrement soluble dans l'éthanol anhydre, très légèrement soluble dans l'acétone et l'acétonitrile, pratiquement insoluble dans l'eau, et insoluble dans l'éther.

pKa: pKa $6,35 \pm 0,50$ (plus acide)
Temp : 25 °C
pKa $5,53 \pm 0,22$ (plus basique)
Temp: 25 °C

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques sur la monothérapie

Trois essais randomisés, à double insu et contrôlés contre placebo ont été menés pendant 16 à 26 semaines pour évaluer l'efficacité du chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2. Ces études ont porté sur l'administration unique quotidienne d'un placebo ou de chlorhydrate de pioglitazone à des doses allant jusqu'à 45 mg à 865 patients. Les trois études comprenaient des patients précédemment traités par un autre agent antidiabétique oral (sulfonylurées, n = 524; metformine, n = 170; acarbose, n = 19), ainsi que des patients non traités auparavant (n = 268).

Étude 1 : Dans une étude de 26 semaines à doses variées, 408 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis au hasard pour recevoir une fois par jour 7,5 mg, 15 mg, 30 mg ou 45 mg de chlorhydrate de pioglitazone ou un placebo. Le traitement antérieur par tout agent antidiabétique a été interrompu 8 semaines avant la période à double insu. Comparativement au placebo, l'administration de 15, 30 et 45 mg de chlorhydrate de pioglitazone a entraîné des améliorations statistiquement significatives des valeurs de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun à la fin de l'étude (voir Figure 2 et Tableau 7).

La Figure 2 montre l'évolution dans le temps des changements des valeurs de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} pour toute la population à l'étude dans cet essai de 26 semaines.

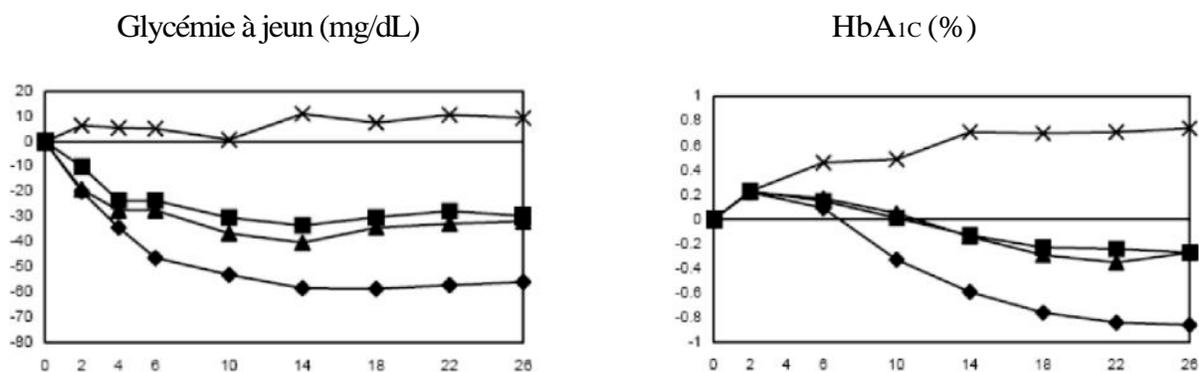




Figure 2. Changement moyen par rapport aux valeurs initiales pour la glycémie à jeun et l'HbA_{1c} dans une étude contrôlée contre placebo de 26 semaines à diverses doses

Le Tableau 7 montre les valeurs de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun pour toute la

population à l'étude.

Tableau 7- Paramètres glycémiques dans une étude contrôlée contre placebo de 26 semaines à diverses doses

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg une fois par jour	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg une fois par jour	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg une fois par jour
Population totale				
HbA_{1c}	N = 79	N = 79	N = 85	N = 76
Valeur initiale (moyenne)	0,104	0,102	0,102	0,103
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée ⁺)	0,007	-0,003	-0,003	-0,009
Différence par rapport 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
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée ⁺)	0,5	-1,7	-1,8	-3,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée ⁺)		-2,2*	-2,3*	-3,6*

+ Ajustée en fonction des valeurs initiales, regroupées, et regroupées selon l'interaction des traitements * $p \leq 0,050$ par rapport au placebo

La population à l'étude comprenait des patients non traités auparavant par un médicament antidiabétique (sujets naïfs; 31 %) et des patients qui recevaient un médicament antidiabétique au moment de leur entrée dans l'étude (traités précédemment; 69 %). Le Tableau 8 montre les données de ces deux sous-groupes de patients. Tous ont subi une période de sevrage thérapeutique ou une période préliminaire de 8 semaines avant de recevoir le traitement à double insu. Chez les patients naïfs, cette période préliminaire a entraîné peu de changement des valeurs de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun entre la sélection des participants et la détermination des valeurs initiales; dans le groupe traité précédemment par un médicament antidiabétique, le sevrage thérapeutique a toutefois entraîné une détérioration du contrôle de la glycémie et des hausses de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun.

Tableau 8 - Paramètres de la glycémie dans une étude contrôlée contre placebo de 26 semaines à diverses doses

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 15 mg une fois par jour	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg une fois par jour	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg une fois par jour
Patients naïfs				
HbA_{1c}	N = 25	N = 26	N = 26	N = 21
Recrutement dans l'étude (moyenne)	0,093	0,1	0,095	0,098
Valeur initiale (moyenne)	0,090	0,099	0,093	0,100
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,006	-0,008	-0,006	-0,019
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée*)		-0,014	-0,013	-0,026
Glycémie à jeun (mmol/L)				
	N = 25	N = 26	N = 26	N = 21
Recrutement dans l'étude (moyenne)	12,4	13,6	13,3	13,3
Valeur initiale (moyenne)	12,7	13,9	12,5	13,0
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,9	-2,1	-2,3	-3,6
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée*)		-2,9	-3,1	-4,4
Patients traités précédemment				
HbA_{1c}	N = 54	N = 53	N = 59	N = 55
Recrutement dans l'étude (moyenne)	0,093	0,090	0,091	0,090
Valeur initiale (moyenne)	0,109	0,104	0,104	0,106
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,008	-0,001	0	-0,006
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée*)		-0,01	-0,009	-0,014
Glycémie à jeun (mmol/L)				
	N = 54	N = 53	N = 58	N = 56
Recrutement dans l'étude (moyenne)	12,3	11,6	12,8	11,9
Valeur initiale (moyenne)	15,8	15,3	15,9	16,2
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée*)	0,2	-1,8	-1,5	-3,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée*)		-2,0	-1,7	-3,3

* Ajustée en fonction des valeurs initiales et regroupées

Étude 2 : Dans une étude de 24 semaines, 260 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis au hasard dans l'un ou l'autre de deux groupes traités avec le chlorhydrate de pioglitazone à ajustement forcé des doses ou dans un groupe placebo à dose croissante simulée. Le traitement antérieur par tout agent antidiabétique a été interrompu 6 semaines avant la période à double insu. Dans le premier groupe traité avec le chlorhydrate de pioglitazone, les patients ont reçu une dose initiale de 7,5 mg une fois par jour. Après quatre semaines, la dose a été augmentée à 15 mg une fois par jour, et quatre semaines plus tard, à 30 mg une fois par jour pour le reste de l'étude (16 semaines). Dans le second groupe traité avec le chlorhydrate de pioglitazone, les patients ont reçu une dose initiale de 15 mg une fois par jour, qui a ensuite été augmentée de la même manière à 30 mg puis à 45 mg une fois par jour. Comparativement au placebo, le traitement avec la

pioglitazone, tel que décrit, a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun à la fin de l'étude (voir Tableau 9).

Tableau 9 - Paramètres de la glycémie dans une étude à ajustement forcé des doses de 24 semaines contrôlée contre placebo

	Placebo	Chlorhydrate de pioglitazone 30 mg une fois par jour	Chlorhydrate de pioglitazone 45 mg une fois par jour
Population totale			
HbA_{1c}	N = 83	N = 85	N = 85
Valeur initiale (moyenne)	0,108	0,103	0,108
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée ⁺⁺)	0,009	-0,006	-0,006
Différence par rapport 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
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée ⁺⁺)	1,0	-2,4	-2,8
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée ⁺⁺)		-3,4*	-3,8*

[†]Dose finale dans l'ajustement forcé de la dose

⁺⁺Ajustée en fonction des valeurs initiales, regroupées, et regroupées selon l'interaction des traitements * $p \leq 0,050$ par rapport au placebo

Chez les patients non traités auparavant par un médicament antidiabétique (24 %), les valeurs moyennes au moment de la sélection des participants 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. Comparativement au placebo, le traitement avec la pioglitazone augmenté à une dose finale de 30 mg et de 45 mg a entraîné des réductions par rapport aux valeurs initiales de 0,023 et 0,026 pour l'HbA_{1c} moyenne, et de 3,5 mmol/L et 5,3 mmol/L pour la glycémie à jeun moyenne, respectivement. Chez les patients traités auparavant par un médicament antidiabétique (76%), ce dernier a été interrompu au moment du recrutement du patient dans l'étude. 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.

Comparativement au placebo, le traitement avec la pioglitazone augmenté à une dose finale de 30 mg et de 45 mg a entraîné des réductions par rapport aux valeurs initiales de 0,013 et 0,014 pour l'HbA_{1c} moyenne, et de 3,1 mmol/L et 3,3 mmol/L pour la glycémie à jeun moyenne, respectivement. La diminution de l'HbA_{1c} moyenne en pourcentage n'était pas plus grande chez les patients dont la dose finale était de 45 mg que chez ceux dont la dose finale était de 30 mg.

Chez les patients qui avaient déjà reçu auparavant un médicament antidiabétique, 10 % de ceux qui recevaient la dose finale de 30 mg et 4 % de ceux traités par la dose finale de 45 mg ont abandonné l'essai en raison d'un effet thérapeutique insuffisant. Quant à ceux qui n'avaient pas été traités auparavant par un médicament antidiabétique, 5 % des sujets des deux groupes n'ont pas terminé l'essai pour cette même raison.

Étude 3 : Dans une étude de 16 semaines, 197 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis au hasard pour recevoir une fois par jour 30 mg de chlorhydrate de pioglitazone ou un placebo. Le traitement antérieur par tout agent antidiabétique a été interrompu 6 semaines avant la période à double insu. Comparativement au placebo, le traitement par 30 mg de chlorhydrate de pioglitazone a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun à la fin de l'étude (voir Tableau 10).

Tableau 10 - Paramètres de la glycémie dans une étude de 16 semaines contrôlée contre placebo

	Placebo	Pioglitazone 30 mg une fois par jour
Population totale		
HbA_{1c}	N=93	N=100
Valeur initiale (moyenne)	0,103	0,105
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée+)	0,008	-0,006
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée+)		-0,014*
Glycémie à jeun (mmol/L)	N=91	N=99
Valeur initiale (moyenne)	15	15,2
Changement par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée+)	0,4	-2,8
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée+)		-3,2*

+ Ajustée en fonction des valeurs initiales, regroupées, et regroupées selon l'interaction des traitements

* $p \leq 0,050$ par rapport au placebo

Chez les patients non traités auparavant par un médicament antidiabétique (40 %), les valeurs moyennes au moment du recrutement dans l'étude étaient de 0,103 pour l'HbA_{1c} et de 13,3 mmol/L pour la glycémie à jeun. Au début de l'étude, l'HbA_{1c} moyenne était de 0,104, et la glycémie à jeun moyenne, de 14,1 mmol/L. Comparativement au placebo, le traitement par 30 mg de chlorhydrate de pioglitazone a entraîné des réductions par rapport aux valeurs initiales de 0,010 pour l'HbA_{1c} moyenne, et de 3,4 mmol/L pour la glycémie à jeun moyenne. Chez les patients traités auparavant par un médicament antidiabétique (60 %), ce dernier a été interrompu au moment du recrutement. 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. Comparativement au placebo, le traitement avec le chlorhydrate de pioglitazone à 30 mg a entraîné des réductions par rapport aux valeurs initiales de 0,013 pour l'HbA_{1c} moyenne et de 2,6 mmol/L pour la glycémie à jeun moyenne. Dans cette étude, la réponse au chlorhydrate de pioglitazone chez les patients traités antérieurement par d'autres agents a permis de revenir aux valeurs observées avant l'entrée dans l'essai, c'est-à-dire qu'elle a largement corrigé la hausse de l'HbA_{1c} observée pendant la période préliminaire.

La Figure 3 montre l'évolution au cours du temps de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} chez les patients naïfs et ceux ayant déjà été traités par des antidiabétiques, au cours d'une étude de 16 semaines.

Glycémie à jeun (mmol/L)

HbA_{1c} (%)

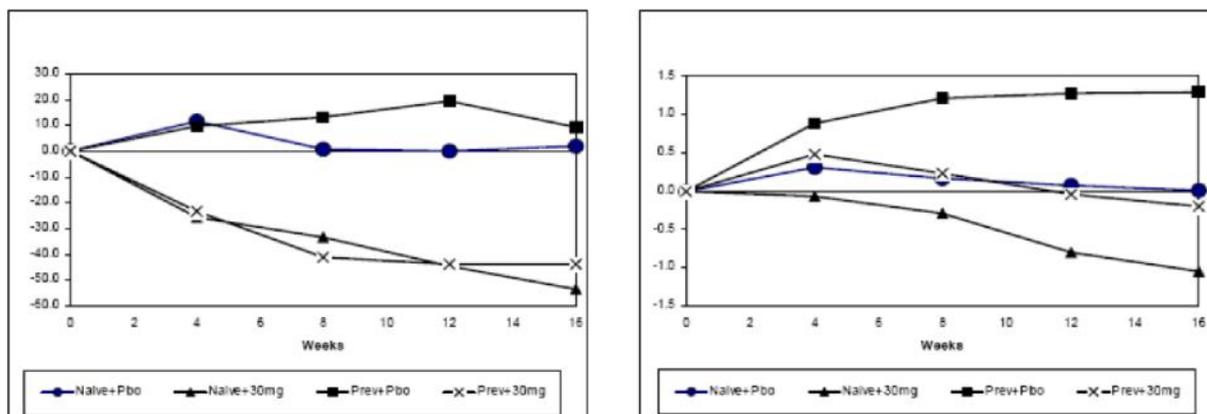


Figure 3. Changement moyen par rapport aux valeurs initiales pour la glycémie à jeun et l'HbA_{1c} dans une étude contrôlée contre placebo de 16 semaines

Une analyse de sous-groupes a été effectuée sur les résultats combinés des études en monothérapie susmentionnées afin de déterminer si les taux d'HbA_{1c} à l'entrée dans l'étude avaient un effet sur les résultats finaux. Aucune différence significative n'a été décelée dans l'efficacité du chlorhydrate de pioglitazone à abaisser les taux d'HbA_{1c}, qu'ils aient été au début de l'étude inférieurs à 0,09 ou $\geq 0,09$.

Essais cliniques sur le traitement d'association

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

Chlorhydrate de pioglitazone et sulfonyleurée :

Dans une étude à double insu sur le traitement d'association, 560 patients atteints de diabète de type 2 et traités par une sulfonyleurée, soit 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 sulfonyleurée. La prise de tout autre agent antidiabétique a été interrompue. La Figure 4 montre les changements de l'HbA_{1c} pendant les 16 semaines de l'étude. Comparativement au placebo, l'adjonction de chlorhydrate de pioglitazone à raison de 15 et de 30 mg à la sulfonyleurée a réduit de façon significative l'HbA_{1c} moyenne de 0,009 et de 0,013, respectivement. Comparativement au placebo, la dose de 15 mg a diminué la glycémie à jeun moyenne de 2,2 mmol/L, et celle de 30 mg, de 3,2 mmol/L.

Le chlorhydrate de pioglitazone a produit des augmentations significatives liées à la dose du HDL-C (15 mg, 0,04; 30 mg, 0,10 mmol/L; $p < 0,05$) et des baisses

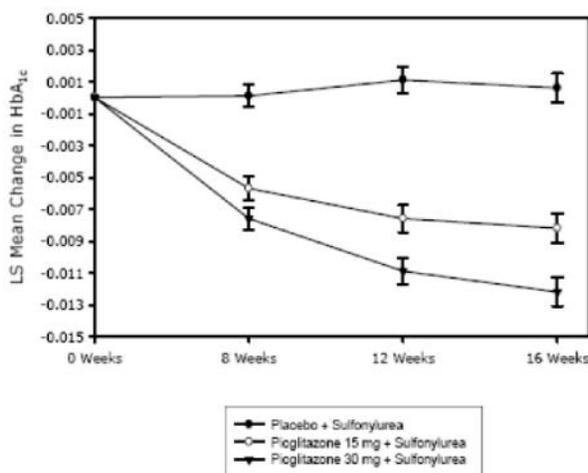
significatives des triglycérides liées à la dose (15 mg, -0,44; 30 mg, -0,80 mmol/L; $p < 0,05$). Voir aussi ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et œdème et Prise de poids ET EFFETS INDÉSIRABLES.

On a observé l'effet thérapeutique du chlorhydrate de pioglitazone en association avec une sulfonylurée, peu importe que les doses de cet agent aient été faibles, modérées ou élevées (< 50 %, 50 % ou > 50 % de la dose quotidienne maximale recommandée). Un certain nombre de sulfonylurées différentes ont été utilisées dans cette étude, y compris le glyburide (55 % des patients) et le glipizide (19 % des patients).

Chlorhydrate de pioglitazone et 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'adjonction de la chlorhydrate de pioglitazone à la metformine a réduit de façon significative l'HbA_{1c} moyenne (0,008) et la glycémie à jeun moyenne (2,1 mmol/L) (Figure 4). De plus, le chlorhydrate de pioglitazone a significativement augmenté le HDL-C (0,08 mmol/L; $p < 0,05$) et diminué les triglycérides (- 0,72 mmol/L; $p < 0,05$). Voir aussi ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et œdème et Prise de poids ET EFFETS INDÉSIRABLES.

Chlorhydrate de pioglitazone + Sulfonylurée



Chlorhydrate de pioglitazone+ Metformine

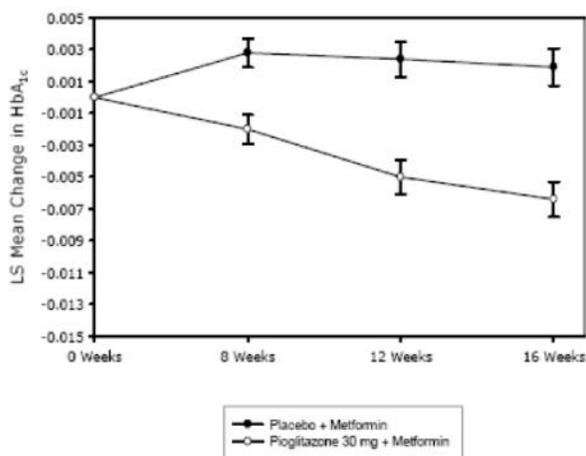


Figure 4 - Changement moyen par rapport aux valeurs initiales de l'HbA_{1c} (%) pendant les études contrôlées contre placebo portant sur le traitement d'association avec le chlorhydrate de pioglitazone.

On a observé l'effet thérapeutique de la pioglitazone en association avec la metformine, peu importe que les doses de metformine aient été faibles ou fortes (< 2000 mg par jour ou ≥ 2000 mg par jour).

Traitement de longue durée avec le chlorhydrate de pioglitazone :

Au cours d'une étude de prolongation ouverte d'études menées à double insu sur l'association avec une sulfonylurée ou la metformine, 236 patients ont reçu le chlorhydrate de pioglitazone en association avec une sulfonylurée et 154 ont reçu le chlorhydrate de pioglitazone en association avec la metformine. Les patients ayant reçu la sulfonylurée ont d'abord reçu le chlorhydrate de pioglitazone à raison de 15 mg par jour tandis que ceux ayant reçu la metformine ont d'abord reçu le chlorhydrate de pioglitazone à raison de 30 mg par jour. D'après les changements de l'HbA_{1c}, la dose de chlorhydrate de pioglitazone pouvait être portée à 45 mg par jour. La durée médiane du traitement ouvert avec le chlorhydrate de pioglitazone a été de 67,6 semaines, et la durée maximale, de 84 semaines.

Les changements moyens de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun, des triglycérides et du HDL-C dans les groupes traités avec le chlorhydrate de pioglitazone au cours des études à double insu mentionnées ci-dessus se sont maintenus pendant au moins 60 semaines de traitement ouvert. Chez les patients qui ont reçu le traitement ouvert avec le chlorhydrate de pioglitazone pendant au moins 60 semaines, 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 à jeun moyenne a baissé de 3,7 mmol/L (changement moyen -25,12 %). Les changements moyens des triglycérides et du HDL-C ont été de -10,4 % et de +9,3 %, respectivement. Tous les changements moyens ont été comparables avec les deux traitements d'association.

Les effets indésirables signalés pendant l'étude de prolongation ouverte étaient, en général, semblables à ceux des études précédentes à double insu (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

Pioglitazone et insuline :

L'administration de chlorhydrate de pioglitazone en association avec l'insuline n'est pas indiquée.

Dans une étude en double insu sur le traitement d'association, 566 patients atteints de diabète de type 2 et traités par une dose médiane de 60,5 unités d'insuline par jour, seule ou en association avec un autre agent antidiabétique, ont été répartis au hasard pour recevoir 15 ou 30 mg de chlorhydrate de pioglitazone ou un placebo une fois par jour en plus de leur insuline. La prise de tout autre agent antidiabétique a été interrompue. Les effets indésirables signalés le plus souvent chez les patients recevant le chlorhydrate de pioglitazone en association avec de l'insuline étaient l'hypoglycémie (chlorhydrate de pioglitazone 15 mg : 7,9 %; chlorhydrate de pioglitazone 30 mg : 15,4 %), les infections des voies respiratoires supérieures (chlorhydrate de pioglitazone 15 mg : 8,4 %; chlorhydrate de pioglitazone 30 mg : 14,9 %) et l'œdème (chlorhydrate de pioglitazone 15 mg : 12,6 %; chlorhydrate de pioglitazone 30 mg : 17,6 %). Chez les patients recevant le placebo et l'insuline, l'incidence de ces effets indésirables a été comme suit : hypoglycémie : 4,8 %; infections des voies respiratoires supérieures : 9,6 %;

œdème : 7 %.

Études comparatives de biodisponibilité

Un essai randomisé à l'insu, à dose unique, croisé avec inversion de traitement, visant à comparer la biodisponibilité d'une dose orale unique de RAN-Pioglitazone (1 x 45 mg) avec celle de comprimés d'Actos® (1 x 45 mg), a été effectué auprès de sujets volontaires sains des deux sexes en conditions de jeûne. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité obtenues chez 24 sujets est présenté ci-dessous.

Pioglitazone (1 x 45 mg) À partir de valeurs mesurées Moyenne géométrique <u>Moyenne arithmétique (CV %)</u>
--

Paramètre	RAN-Pioglitazone (Specifar, S.A.)**	Actos® (Eli Lilly Canada Inc.)*	Rapport des moyenne géométriques (%)#	Intervalle de confiance It 90 %
SSC _T (ng·h/mL)	12510,24 13357,71 (35,09)	12368,66 13296,45 (35,46)	101,14	92,65 – 110,42
SSC _I (ng·h/mL)	13606,42 14358,23 (32,57)	13031,96 14048,60 (36,12)	104,41	97,13 – 112,23
C _{MAX} (ng/mL)	1211,76 1326,83 (37,72)	1187,38 1305,86 (40,95)	102,05	87,13 – 119,53
T _{MAX} ^a (h)	2,22 (46,82)	2,42 (44,16)		
T _{1/2} ^a (h)	12,67 (38,32)	11,51 (40,56)		

*Le produit de référence, Actos® (Takeda Canada Inc., fabriqué auparavant par Eli Lilly Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

** RAN-Pioglitazone (RAN-Pioglitazone Pharma Inc, fabriqué par Specifar S.A.)

^a Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (coefficient de variation en %).

Etudes cardiovasculaires :

Dans une étude contrôlée contre placebo de 6 mois menée 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 avec 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 critères de la New York Heart Association (NYHA), des preuves électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche, des antécédents d'infarctus du myocarde, d'angioplastie coronaire, de pontage coronarien par greffe, d'angine de poitrine instable, d'accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral documenté 6 mois avant le début de l'étude, on n'a observé aucune augmentation de l'incidence d'effets cardiaques indésirables graves pouvant être liés 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. L'exposition au chlorhydrate de pioglitazone en présence d'un état cardiaque de classe II était limitée dans les essais cliniques menés avant le lancement.

Une étude d'innocuité post-commercialisation de 24 semaines a été menée en vue de comparer le chlorhydrate de pioglitazone (n = 262) au glyburide (n = 256) chez des patients dont le diabète n'était pas maîtrisé (HbA_{1c} moyenne : 8,8 % au départ, durée moyenne du diabète : 11,8 ans) et qui présentaient une insuffisance cardiaque de classe II (81 %) ou III selon les critères de la NYHA et une fraction d'éjection inférieure à 40 % (fraction d'éjection moyenne de 30 % au départ). L'insuline était utilisée au départ par 33,2 % (172/518) des patients qui étaient répartis également entre les groupes de traitement. Au cours de l'étude, 54,2 % (142/262) et 42,6 % (109/256) des sujets des groupes pioglitazone et glyburide, respectivement, utilisaient de l'insuline de façon concomitante. Le taux d'incidence global d'une première manifestation définie comme l'évolution vers une insuffisance cardiaque congestive (ICC) étaient de 13,4 % (35/262) dans le groupe pioglitazone et 8,2 % (21/256) dans le groupe glyburide ($p = 0,024$), avec une différence entre les groupes observée dès la 6^e semaine. Le taux plus élevé était dû principalement à un taux démesurément plus élevé d'hospitalisations d'une nuit pour aggravation de l'ICC dans le groupe pioglitazone (9,9 %) par rapport au groupe glyburide (4,7 %). Il n'y avait pas de différence entre les groupes de traitement pour ce qui est de la mortalité cardiovasculaire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Effets cliniques sur le métabolisme du glucose

Dans les premières études de tolérance à dose unique et à doses multiples, menées chez des volontaires sains au moyen d'un éventail de doses de pioglitazone allant de 2 à 60 mg, on a tenté d'évaluer l'effet en mesurant les taux sériques de glucose, d'insuline et de peptide C chez le sujet à jeun et après un repas. Comme on s'y attend chez des volontaires sains qui ne présentent pas de résistance sous-jacente aux effets de l'insuline dans les cellules, aucun symptôme d'hypoglycémie ni aucune diminution de la glycémie n'ont été observés. Malgré la petite taille des échantillons dans chaque groupe et les fortes variations correspondantes des moyennes, l'analyse statistique a fourni quelques preuves sur l'effet du médicament dans l'étude à dose unique : diminutions de la surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps en ce qui concerne l'insuline postprandiale. Cet effet correspond à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline liée au médicament observée chez les animaux diabétiques. Aucun effet n'a été observé sur les taux postprandiaux de glucose ou de peptide C. On croit que l'écart entre l'insuline et le peptide C était dû à la clairance plus lente du peptide C, qui cacherait l'effet du médicament. La diminution du taux d'insuline observée après l'administration d'une dose unique n'a pas été confirmée après l'administration pendant 7 jours.

Dans une étude menée auprès de 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 (SSC₀₋₂₄: 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 (SSC₀₋₂₄: 349,7 µg·h/mL) et après le traitement (SSC₀₋₂₄: 362,4 µg·h/mL) par la pioglitazone, ce qui indique que la pioglitazone a un mode d'action différent de celui des sulfonyleurées, qui diminuent la glycémie en augmentant l'insulinosécrétion.

L'administration de chlorhydrate de pioglitazone en monothérapie a amélioré la glycémie à jeun ainsi que la glycémie postprandiale, et l'effet hypoglycémiant s'est maintenu toute la journée. Après 14 jours de traitement par la pioglitazone à raison de 15, 30 et 60 mg, les valeurs de la glycémie ont en général diminué lors de chacun des dosages effectués au cours de la journée. Les variations diurnes de l'insulinémie, qui a été analysée conjointement avec la glycémie, ne différaient pas avant et après le traitement par la pioglitazone, confirmant ainsi que la pioglitazone n'a pas stimulé l'insulinosécrétion.

Des baisses de la glycémie à jeun statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales (1,2 mmol/L) ont été relevées dès 2 semaines de monothérapie avec le chlorhydrate de pioglitazone à raison de 30 et de 60 mg. Dans une autre étude de 8 semaines, on a observé des réductions de l'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun dépendantes de la dose pour l'éventail posologique allant de 7,5 à 30 mg; les diminutions étaient statistiquement significatives après l'administration de 30 mg (2,3 mmol/L) en ce qui concerne la glycémie à jeun, et après l'administration de 15 mg (-0,0023) et de 30 mg (-0,0084) en ce qui concerne l'HbA_{1c}. Dans les deux études, les baisses étaient en général plus importantes chez les patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) était plus élevé. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études pendant lesquelles les patients ont reçu de la pioglitazone soit en monothérapie, soit en association avec des sulfonyleurées. Dans une étude, la glycémie à jeun avait été significativement réduite dès la 4^e semaine, et l'HbA_{1c}, dès la 8^e semaine. Dans une autre étude, l'HbA_{1c} était réduite significativement dès la 4^e semaine.

La pioglitazone améliore la sensibilité à l'insuline et la capture splanchnique du glucose chez des patients insulinorésistants atteints de diabète de type 2. La pioglitazone augmente l'élimination insulinodépendante du glucose et la réactivité cellulaire à l'insuline, atténuant ainsi le déséquilibre de l'homéostasie du glucose. La diminution de l'insulinorésistance entraîne un abaissement de la glycémie, de l'insulinémie et des taux d'HbA_{1c}.

Au cours des études de courte durée, le chlorhydrate de pioglitazone a significativement accru la sensibilité à l'insuline et amélioré la fonction des cellules bêta du pancréas. Au cours des études cliniques, des patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis au hasard pour recevoir soit un placebo, soit la pioglitazone à raison de 30 mg par jour en monothérapie ou en association avec une dose stable de sulfonyleurée ou de metformine. Après 16 semaines, les évaluations par modèle d'homéostasie (HOMA) ont montré que la pioglitazone avait significativement réduit l'insulinorésistance ($p < 0,05$) et amélioré la fonction des cellules bêta ($p < 0,001$) dans tous les groupes ayant reçu la pioglitazone.

On a observé que les améliorations de la sensibilité à l'insuline des tissus hépatique et périphérique que procure la pioglitazone sont en corrélation avec une réduction des graisses viscérales. Au cours d'une étude, la sensibilité à l'insuline a été déterminée à partir d'une

épreuve de tolérance au glucose par voie orale et au moyen d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique en deux étapes effectué par perfusion de ^3H -glucose, et les changements des dépôts de graisses abdominales ont été mesurés par IRM. Des patients atteints de diabète de type 2 recevant une dose stable d'une sulfonyleurée ou traités par le régime alimentaire seulement 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 cm^2 ; $p < 0,05$) et augmenté de 11 % les graisses extra-abdominales, y compris les graisses musculaires et les graisses sous-cutanées (de 301 à 342 cm^2 ; $p < 0,01$). La pioglitazone a aussi significativement réduit la production de glucose endogène basale ainsi que la concentration plasmatique d'insuline, mais a significativement augmenté le taux de clairance métabolique du glucose ($p < 0,05$ dans tous les cas). La réduction des graisses viscérales a été en corrélation avec la baisse de l'insulinorésistance basale ainsi qu'avec la hausse de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline.

Au cours d'une autre étude dans le cadre de laquelle on a également utilisé l'IRM pour mesurer les réserves de graisses, des patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis au hasard pour recevoir un placebo ou 45 mg de pioglitazone par jour pendant 18 semaines. Par rapport au placebo, la pioglitazone a significativement réduit les graisses intra-abdominales, a significativement réduit l'HbA_{1c} (-0,015) et la glycémie à jeun (-2,4 mmol/L), mais a augmenté les graisses sous-cutanées et le tour de hanches.

Selon une autre étude, la teneur en graisse des muscles est en corrélation avec l'efficacité clinique chez les patients chez qui le diabète de type 2 est mal maîtrisé par une sulfonyleurée. La densité des graisses viscérales, sous-cutanées et musculaires a été déterminée par tomographie par ordinateur. Après un traitement de 6 mois par 30 mg de pioglitazone par jour, une analyse de régression multiple a montré qu'il y avait une corrélation significative entre l'amélioration de l'HbA_{1c} et la densité initiale du muscle de la cuisse et de la hanche (cuisse : $R^2 = 0,59$; hanche : $R^2 = 0,72$).

Autres effets cliniques pharmacodynamiques

Plusieurs études cliniques ont aussi démontré que le chlorhydrate de pioglitazone augmentait significativement la taille des particules de LDL. Au cours d'une des études, la pioglitazone administrée à raison de 15 mg ou 30 mg par jour pendant 16 semaines a significativement réduit l'indice athérogène du plasma, lequel est en corrélation inverse avec la taille des particules de LDL. Au cours d'une autre étude, la pioglitazone administrée à raison de 45 mg par jour pendant 6 mois a significativement réduit l'Apo-B [de la petite sous-fraction dense (L6) la plus athérogène des LDL] et augmenté le 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 sulfonyleurée 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; $p < 0,001$).

Des études cliniques ont aussi démontré que le chlorhydrate de pioglitazone produit des baisses modestes, mais significatives de la pression artérielle. Au cours d'une des études, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir 45 mg de pioglitazone par jour pendant 26 semaines. Par rapport au départ, la pioglitazone a significativement réduit la pression systolique médiane chez les patients

normotendus et hypertendus (-5 et -10 mm Hg, respectivement; $p < 0,05$). Au cours d'une autre étude, la pioglitazone administrée à raison de 15 mg par jour pendant 12 semaines a significativement réduit tant la pression systolique que la pression diastolique (-10 et -4 mm Hg respectivement; $p < 0,05$) chez des patients atteints de diabète de type 2.

Le chlorhydrate de pioglitazone réduit significativement les marqueurs d'une néphropathie diabétique précoce chez les patients atteints de diabète de type 2. Au cours d'une des études, la pioglitazone à raison de 30 mg par jour pendant 3 mois a réduit l'excrétion urinaire moyenne d'albumine de 142,8 à 48,4 $\mu\text{g}/\text{min}$ ($p < 0,01$), et les taux moyens d'endothéline-1 urinaire de 8,6 à 3,4 ng/g de créatinine urinaire ($p < 0,01$). Au cours d'une autre étude, des patients normotendus atteints de diabète de type 2 et des témoins en bonne santé ont été répartis au hasard pour recevoir 30 mg de pioglitazone par jour ou un placebo pendant 6 mois. Au début de l'étude, des podocytes étaient présents dans l'urine de 60,7 % des patients atteints de diabète. La pioglitazone a significativement réduit l'excrétion d'albumine urinaire, de 96,7 à 39 $\mu\text{g}/\text{min}$ ($p < 0,05$), et celle des podocytes urinaires, de 0,9 à 0,1 cellule/min ($p < 0,001$) chez les patients atteints de diabète de type 2.

Pharmacocinétique

La pioglitazone est métabolisée en au moins six métabolites de phase I, ainsi qu'en d'autres conjugués et produits de phase II. On a démontré que la pioglitazone et les métabolites II, III et IV exerçaient une activité pharmacologique. La pioglitazone et les métabolites M-III et M-IV se trouvent en concentrations appréciables dans le sérum humain, tandis que les métabolites M-I, M-II, M-V et M-VI s'y trouvent en concentrations beaucoup plus faibles.

Après administration orale, la pioglitazone est absorbée rapidement. Les concentrations sériques maximales sont observées environ 3 heures après l'administration de la dose. Les concentrations sériques baissent rapidement, la demi-vie étant de 8 à 11 heures. Les métabolites M-III et M-IV apparaissent tous deux lentement dans le sérum. Les concentrations commencent à être mesurables 1 à 2 heures après l'administration, et les concentrations maximales s'observent environ 16 heures après l'administration de la dose. Huit heures après la dose, la concentration sérique du métabolite M-IV dépasse celle de la substance mère et baisse lentement par la suite, sa demi-vie étant d'environ 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 suivent en parallèle la pente terminale du métabolite M-IV, ce qui suggère que le M-III est un métabolite à formation limitée. La SSC pour le métabolite M-IV est approximativement 3 fois plus grande que celle pour la pioglitazone, tandis que la SSC pour le métabolite M-III est comparable à celle pour la pioglitazone.

De 2 mg à 60 mg, la SSC et la C_{max} pour la pioglitazone et la pioglitazone totale augmentent linéairement à mesure que la dose augmente, bien qu'au-dessus de 30 mg, l'augmentation ne soit pas tout à fait proportionnelle. En général, pendant les essais cliniques, les concentrations sériques minimales de la pioglitazone et de la pioglitazone totale chez les patients diabétiques ont aussi augmenté proportionnellement à la dose.

La pioglitazone ne modifie pas sa propre pharmacocinétique. Aucune accumulation n'a été observée, et pour l'éventail de doses étudié, les concentrations sériques sont prévisibles. Le profil sérique de la pioglitazone après des doses répétées était semblable à celui observé après une dose

unique. Pendant les essais cliniques, les concentrations sériques minimales de la pioglitazone et de la pioglitazone totale chez les patients diabétiques étaient relativement stables au cours des 26 semaines de traitement.

Même si les taux sériques de pioglitazone augmentent et baissent plutôt rapidement au cours de l'intervalle entre les doses lors d'une posologie unique quotidienne, les contributions des métabolites M-III et M-IV au profil des concentrations sériques globales plaident en faveur d'un schéma posologique en une prise par jour. Après l'administration d'une dose unique, les concentrations relatives des métabolites M-III et M-IV sont élevées à la fin de l'intervalle entre les doses. Par conséquent, à l'état d'équilibre, les contributions des métabolites M-III et M-IV entraînent des concentrations sériques qui demeurent stables tout au long de l'intervalle de 24 heures entre les doses.

Après l'administration d'une dose de 45 mg de pioglitazone à 60 volontaires de sexe masculin en bonne santé, la C_{max} moyenne atteignait 1384,7 ng/mL dans les 2 heures chez le sujet à jeun ou dans les 3 heures quand le médicament était administré avec des aliments. La clairance orale dérivée CL/F (moyenne) était de 0,0484 L/h/kg, et le volume de distribution apparent moyen, Vd/F, de 0,617 L/kg. La valeur de la clairance orale n'était qu'une fraction du débit sanguin hépatique, ce qui suggère que la pioglitazone est un médicament à faible clairance. La valeur du Vd/F est comparable au compartiment aqueux de l'organisme, soit 0,7 L/kg, ce qui suggère que la pioglitazone n'est pas largement distribuée. En s'appuyant sur les données relatives au métabolite IV de la pioglitazone recueillies chez l'animal, le volume de distribution à l'état d'équilibre, V_{ss} , variait entre 0,223 et 0,466 L/kg, ce qui suggère que la pioglitazone n'est distribuée que dans le compartiment sanguin. De plus, des études de distribution tissulaire au ^{14}C menées chez le rat ont confirmé que la pioglitazone n'était pas largement distribuée dans les tissus, sauf en ce qui concerne les organes fortement irrigués.

On prévoit un faible volume de distribution, puisque la pioglitazone est considérablement liée (> 99%) dans le sérum humain, principalement à l'albumine sérique, mais aussi à la glycoprotéine α_1 -acide et aux alpha et bêta-globulines, qui sont toutes des sites d'affinité moindre que l'albumine. La glycoprotéine α_1 -acide et les bêta-globulines sont toutes des sites non saturables à forte capacité de sorte qu'on ne prévoit pas de déplacement important. Les métabolites M-III et M-IV sont aussi tous deux hautement liés aux protéines (> 98 %). La pioglitazone possède également un coefficient de partition limité, approximativement 4 %, dans les globules rouges.

D'après les modèles chez l'animal, le métabolisme de la pioglitazone s'effectue principalement dans le foie; le rein pourrait cependant aussi jouer un rôle. Des études métaboliques au moyen à la fois de cultures de microsomes et de microsomes hépatiques spécifiques ont identifié les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4 du cytochrome P450 comme responsables de plus de 50 % du métabolisme du composé, mais d'autres isoenzymes sont en cause. Ces isoenzymes peuvent servir de voies compensatrices pour atténuer l'effet de médicaments concomitants sur le métabolisme de la pioglitazone. Des études *in vitro* ont révélé que la pioglitazone n'avait ni inhibé ni induit aucune des isoenzymes du cytochrome P450.

Après administration orale, moins de 30 % de la dose a été récupérée dans les urines sous forme de métabolites, conjugués ou non conjugués. Le principal métabolite retrouvé dans les urines était le M-V (12,4 %), suivi du M-VI (7,8 %) et du M-IV (5,8 %). On présume que la fraction restante était éliminée dans les fèces par la voie biliaire comme on l'observe chez l'animal. L'élimination rénale de la pioglitazone inchangée était négligeable. La clairance orale dérivée de la pioglitazone

inchangée est expliquée par la clairance métabolique après correction pour la biodisponibilité. La pioglitazone et ses métabolites sont éliminés du sérum lentement en dépit d'un volume de distribution apparent relativement faible. La lente élimination de la pioglitazone et de ses métabolites est expliquée par la faible clairance métabolique ou intrinsèque du composé et sa forte liaison aux protéines.

L'administration de doses multiples de pioglitazone n'a pas modifié l'activité anticoagulante du phenprocoumon ni de la warfarine. Les rapports approximatifs des moyennes géométriques individuelles avec et sans pioglitazone ont été dans les limites d'équivalence prédéterminées (70 % à 143 %) tant pour le temps de Quick que pour le rapport normalisé international.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La comparaison de la toxicité intrapéritonéale aiguë de la pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) avec celle de quatre de ses métabolites (M-II, M-III, M-IV et M-V) a révélé que la toxicité de la pioglitazone était comparable à celle des métabolites M-II et M-III et inférieure à celle des métabolites M-IV et M-V. Dans l'ensemble, les données ont montré que la toxicité orale ou intraveineuse aiguë de la pioglitazone (sous forme de chlorhydrate) était minime chez la souris, le rat et le singe, que la majeure partie de la toxicité observée est associée au véhicule utilisé, et que deux métabolites (M-II et M-III) manifestent une toxicité comparable à celle de la substance mère.

Toxicité à long terme

Une hypertrophie cardiaque a été observée lors de l'administration orale de chlorhydrate de pioglitazone chez la souris (100 mg/kg), le rat (4 mg/kg et plus) et le chien (3 mg/kg) (approximativement 11, 1 et 2 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain pour la souris, le rat et le chien, respectivement, selon le rapport mg/m²). Dans une étude d'un an chez le rat, une mort précoce liée au médicament et due à une dysfonction cardiaque apparente est survenue à une dose orale de 160 mg/kg/jour (environ 35 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain selon le rapport mg/m²). Une hypertrophie cardiaque a été observée lors d'une étude de 13 semaines chez le singe à des doses orales de 8,9 mg/kg et plus (environ 4 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain selon le rapport mg/m²), mais non lors d'une étude de 52 semaines à des doses orales allant jusqu'à 32 mg/kg (environ 13 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain selon le rapport mg/m²).

Mutagénicité

Le chlorhydrate de pioglitazone n'était pas mutagène dans une batterie d'études génétiques de toxicologie, incluant le test d'Ames, un test de mutation génique directe dans des cellules de mammifère (CHO/HPRT et AS52/XPRT), une épreuve de cytogénétique *in vitro* au moyen de cellules pulmonaires de hamster chinois, un test de synthèse imprévue de l'ADN et un test du micronoyau *in vivo*.

Cancérogénicité

Pendant l'évaluation prospective de la cytologie urinaire chez plus de 1800 patients traités avec le chlorhydrate de pioglitazone au cours d'essais cliniques se prolongeant jusqu'à un an, aucun nouveau cas de tumeur de la vessie n'a été identifié. Parfois, des résultats anormaux de l'analyse cytologique des prélèvements urinaires indiquant une tumeur maligne possible ont été observés chez les patients traités avec le chlorhydrate de pioglitazone (0,72 %) et chez ceux du groupe placebo (0,88 %).

Reproduction et tératologie

Aucune réaction indésirable sur la fécondité n'a été observée chez les rats mâles et femelles ayant

reçu des doses orales quotidiennes de chlorhydrate de pioglitazone allant jusqu'à 40 mg/kg avant le début et tout au long des périodes d'accouplement et de gestation (environ 9 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain selon le rapport mg/m²).

La pioglitazone ne s'est pas révélée tératogène chez la rate à des doses orales allant jusqu'à 80 mg/kg ni chez la lapine à des doses allant jusqu'à 160 mg/kg pendant l'organogenèse (environ 17 et 40 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain d'après le rapport mg/m², respectivement). Un retard de la parturition et des effets embryotoxiques (mis en évidence par une augmentation des pertes après l'implantation, un retard du développement et une diminution des poids fœtaux) ont été observés chez les rates aux doses orales de 40 mg/kg/jour et plus (environ 10 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain d'après le rapport mg/m²). Aucun effet toxique touchant la capacité fonctionnelle ni le comportement n'a été observé chez la progéniture des rates. Chez la lapine, une dose orale de 160 mg/kg (environ 40 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain d'après le rapport mg/m²) a entraîné des effets embryotoxiques. Un retard du développement postnatal, attribué à une diminution du poids corporel, a été observé chez la progéniture des rates à des doses orales de 10 mg/kg (environ 2 fois la dose orale maximale recommandée chez l'humain d'après le rapport mg/m²) et plus données vers la fin de la gestation et pendant la lactation.

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 responsivity 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 et 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. Product Monograph for Actos® (pioglitazone hydrochloride) 15, 30, 45 mg Tablets. Takeda Canada Inc., Mississauga, Canada, L5N 2V8. Control No. 151800; Date of Revision: March 9, 2012.

**IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE
ATTENTIVEMENT**

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

Pr RAN-Pioglitazone
(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 RAN-Pioglitazone et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RAN-Pioglitazone. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

Votre médecin vous a prescrit RAN-Pioglitazone pour traiter le diabète de type 2, en plus d'un régime et d'un programme d'exercices pour améliorer le contrôle de votre glycémie. RAN-Pioglitazone peut être pris seul ou en association avec une sulfonylurée ou avec la metformine.

Qu'est-ce que le diabète de type 2?

L'insuline est une hormone produite par le corps afin de l'aider à utiliser les aliments pour produire de l'énergie. Il y a deux types de diabète. Dans le diabète de type 1, l'organisme cesse de produire de l'insuline. Dans le diabète de type 2, le corps ne répond pas à l'insuline aussi bien qu'il le devrait ou il n'en produit pas assez, ou les deux. Dans ce cas, le glucose (sucre) s'accumule dans le sang, ce qui peut entraîner des problèmes de santé graves dont des lésions aux reins, aux yeux, aux nerfs, des maladies cardiaques ou des accidents vasculaires cérébraux. Le but principal du traitement du diabète est d'abaisser la glycémie jusqu'à une valeur normale.

Comment le diabète de type 2 est-il traité habituellement?

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.

Les effets de ce médicament

RAN-Pioglitazone fait partie d'une classe de médicaments, les agents insulinosensibilisateurs. Il aide votre corps à mieux répondre à sa propre insuline, ce qui entraîne une diminution de la glycémie. Étant donné qu'RAN-Pioglitazone n'augmente pas la production d'insuline par votre corps, il cause rarement des hypoglycémies (baisse du taux de sucre dans le sang) lorsqu'il est utilisé seul. Même si vous prenez RAN-Pioglitazone, vous devez continuer à faire de l'exercice et suivre le plan alimentaire qui vous a été recommandé pour votre diabète.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

L'utilisation de RAN-Pioglitazone n'est pas recommandée chez les personnes qui :

- ont des troubles hépatiques graves;
- ont ou ont eu des troubles cardiaques ou une insuffisance cardiaque;
- sont enceintes;
- sont allergiques au chlorhydrate de pioglitazone ou à tout autre ingrédient de RAN-Pioglitazone;
- sont atteints ou ont déjà été atteints d'un cancer de la vessie;
- ont du sang dans leur urine ou présentent une coloration rouge de leur urine.

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de pioglitazone

Ingrédients non médicamenteux :

lactose monohydraté, hydroxypropylcellulose, carmellose calcique, stéarate de magnésium.

Forme posologique :

RAN-Pioglitazone est offert en comprimés de 15 mg, 30 mg et 45 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Étant donné que RAN-Pioglitazone agit uniquement en présence d'insuline, il ne devrait pas être utilisé si vous êtes atteint de diabète de type 1 (lorsque le pancréas ne produit pas d'insuline).

Les effets secondaires graves de RAN-Pioglitazone comprennent :

- Insuffisance cardiaque. Les symptômes d'insuffisance cardiaque comprennent essoufflement, faiblesse, fatigue, gonflement (œdème) ou prise de poids inhabituelle;
- Troubles hépatiques. Les symptômes des troubles hépatiques comprennent fatigue, perte d'appétit, urines foncées, jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil;
- Cancer de la vessie. Les symptômes du cancer de la vessie 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.

L'administration concomitante de RAN-Pioglitazone et de la metformine et d'une sulfonylurée n'est pas approuvée, RAN-Pioglitazone ne devrait donc pas être administré avec la metformine et une sulfonylurée.

L'administration concomitante de RAN-Pioglitazone et de

l'insuline n'est pas approuvée, RAN-Pioglitazone ne devrait donc pas être administré avec l'insuline.

Si vous prenez RAN-Pioglitazone avec une sulfonurée, vous pourriez présenter des hypoglycémies. Assurez-vous de demander à votre médecin, votre pharmacien ou votre éducateur(trice) en diabète ce que vous devez faire si votre glycémie est basse. Apprenez à vos amis, à vos collègues et aux membres de votre famille ce qu'ils peuvent faire pour vous aider si vous faites une hypoglycémie.

Consultez immédiatement votre médecin en périodes de stress, par exemple fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale, car vos besoins thérapeutiques peuvent changer pendant ces périodes.

Des fractures, habituellement au niveau de la main, du bras ou du pied, ont été observées lors de l'emploi de RAN-Pioglitazone chez les femmes. Parlez à votre médecin du risque de fracture.

Avant ou pendant l'utilisation de RAN-Pioglitazone, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- *avez une maladie du foie.* RAN-Pioglitazone n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladie hépatique.
- *prévoyez devenir enceinte.* Seule l'insuline doit être utilisée pendant la grossesse afin de maintenir la glycémie aussi près des valeurs normales que possible.
- *allaitez*
- *n'êtes pas ménopausée, mais n'avez plus vos règles.* Vous pourriez devenir enceinte à moins d'utiliser une méthode de contraception efficace. RAN-Pioglitazone, comme d'autres médicaments de cette classe, peut entraîner une reprise de l'ovulation chez les femmes qui présentent une insulino-résistance.
- *présentez un œdème (rétention d'eau)*

RAN-Pioglitazone ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui interagissent avec RAN-Pioglitazone sont, entre autres :

Contraceptifs oraux : Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux doivent vérifier auprès de leur médecin s'il est nécessaire d'ajuster la dose du contraceptif oral ou d'utiliser une autre méthode de contraception si elles prennent RAN-Pioglitazone. Les femmes doivent également aviser leur médecin de tout changement dans leur cycle mensuel.

RAN-Pioglitazone peut aussi interagir avec certains autres médicaments comme le gemfibrozil, la rifampicine, la nifédipine et l'atorvastatine calcique. Si vous prenez ces médicaments, dites-le à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

RAN-Pioglitazone devrait être pris une fois par jour indépendamment des repas. La dose de départ est de 15 ou 30 mg, une fois par jour. Ne pas prendre plus de 45 mg, une fois par jour.

Prenez RAN-Pioglitazone tous les jours selon les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. RAN-Pioglitazone ne peut vous aider à contrôler votre glycémie que si vous le prenez régulièrement. RAN-Pioglitazone devrait, en règle générale, être pris à la même heure tous les jours, peu importe l'heure, pourvu que vous puissiez vous en rappeler facilement.

RAN-Pioglitazone a été prescrit spécialement pour vous. Ne le donnez à aucune autre personne, même si elle est atteinte de la même maladie.

Surdosage :

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de RAN-Pioglitazone, ne prenez pas deux doses à la fois. Prenez votre dose à l'heure habituelle le jour suivant.

Surveillance :

- **Glycémie à jeun :** Mesurez votre glycémie avec votre glucomètre aussi souvent que le recommande votre médecin.
- **Hémoglobine glycosylée (HbA1c) :** Test sanguin effectué périodiquement pour déterminer le contrôle moyen des concentrations de glucose sanguin.
- **Enzymes du foie :** Votre médecin pourra recommander un test sanguin pour surveiller la fonction de votre foie avant que vous ne commenciez à prendre RAN-Pioglitazone et peut répéter ce test à l'occasion pendant que vous prenez ce médicament.
 - **Yeux :** Il faut faire des examens des yeux régulièrement. Rarement, certains patients ont présenté des modifications de la vue liées à une enflure du fond de l'œil alors qu'ils prenaient RAN-Pioglitazone.

EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

Les effets indésirables suivants ont été signalés fréquemment chez les patients prenant RAN-Pioglitazone (peuvent toucher 1 patient sur 10) :

- Œdème (rétention d'eau ou enflure) pouvant causer une insuffisance cardiaque. Si vos extrémités (bras, jambes, pieds et mains) semblent enflées, si vous remarquez une prise de poids soudaine et rapide, de la fatigue, de la difficulté à respirer ou des essoufflements, contactez votre médecin. Bien que ces symptômes ne soient pas spécifiques, ils peuvent être un signe de troubles ou d'insuffisance cardiaque.
- Faible glycémie (hypoglycémie) si vous prenez RAN-Pioglitazone en association avec d'autres antidiabétiques (p. ex., metformine ou une sulfonylurée). Les symptômes suivants peuvent signaler que votre glycémie est trop faible : étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration ou faim. L'hypoglycémie peut survenir si vous sautez un repas, buvez de l'alcool, prenez d'autres médicaments qui abaissent la glycémie, faites de l'exercice (surtout si vous en faites longtemps ou de façon intense) ou si vous avez certains problèmes médicaux. Contactez votre médecin si les symptômes d'hypoglycémie vous gênent. La prise de RAN-Pioglitazone en monothérapie diminue les risques d'hypoglycémie.
- Prise de poids. Contactez votre médecin si vous prenez beaucoup de poids en peu de temps.
- Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire (accumulation de liquide dans les poumons). Les symptômes d'insuffisance cardiaque comprennent essoufflement, fatigue après une activité physique légère comme la marche, essoufflement pendant la nuit causant le réveil et enflure aux chevilles ou aux pieds. Les symptômes d'accumulation de liquides dans les poumons sont un essoufflement, qui peut être très grave et qui s'aggrave habituellement en position couchée. Cessez de prendre RAN-Pioglitazone et contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez ces symptômes.
- Anémie (diminution du taux de globules rouges dans le sang) pouvant entraîner une sensation de grande faiblesse ou de fatigue.
- Enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant provoquer une difficulté à avaler ou à respirer); urticaires ou éruptions cutanées (parfois accompagnées de démangeaisons). Cessez de prendre RAN-Pioglitazone et contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez ces symptômes.

Les effets indésirables suivants ont été signalés rarement chez les patients prenant RAN-Pioglitazone (peuvent toucher 1 patient sur 1 000) :

- Troubles du foie. Si vous avez des nausées, des vomissements, des douleurs à l'estomac, une perte d'appétit, de la fatigue, des urines foncées ou un jaunissement de la peau, cessez de prendre RAN-Pioglitazone et contactez votre médecin immédiatement.
- Saignements intermenstruels (pertes vaginales légères ou saignements vaginaux inattendus). Si vous avez des saignements intermenstruels en prenant des contraceptifs oraux ou, en règle générale, si des symptômes persistent ou deviennent inconfortables, consultez votre médecin.
- Vision trouble liée à une enflure (ou à la présence de liquide) du fond de l'œil.
- Des fractures, habituellement au niveau de la main, du bras ou du pied, ont été observées lors de l'emploi de RAN-Pioglitazone chez les femmes. Parlez à votre médecin du risque de fracture.
- Cancer de la vessie. S'il y a présence de sang dans votre urine ou une coloration rouge de votre urine, ou si vous avez un besoin accru d'uriner ou de la douleur lorsque vous urinez, cessez de prendre RAN-Pioglitazone et appelez votre médecin immédiatement.

Les effets indésirables suivants ont été signalés très rarement chez les patients prenant RAN-Pioglitazone (peuvent toucher 1 patient sur 10 000) :

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET DIRECTIVES				
Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement un médecin
		seulement si grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Rétention d'eau ou enflure aux extrémités (bras, mains, jambes et pieds)		✓	
Fréquent	Hypoglycémie: étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements, transpiration ou faim (Lorsque RAN-Pioglitazone est pris avec d'autres antidiabétiques)	✓		
Rare	Troubles hépatiques : nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, perte d'appétit, fatigue, urines foncées ou jaunissement de la peau			✓

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement un médecin
		seulement si grave	Dans tous les cas	
Rare	Vision trouble ou baisse de la vision (pouvant être liée à une enflure [ou la présence de liquide] derrière l'œil)			✓
Rare	Fractures, habituellement au niveau de la main, du bras ou du pied, chez les femmes		✓	
Rare	Cancer de la vessie : sang dans l'urine ou coloration rouge de l'urine, besoin accru d'uriner, douleur lorsque vous urinez			✓
Très rare	Insuffisance cardiaque accumulation de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire : difficulté à respirer ou essoufflement, fatigue après une activité physique légère, fatigue inhabituelle, essoufflement pendant la nuit causant le réveil, enflure aux chevilles ou aux pieds, prise de poids anormalement rapide			✓

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET DIRECTIVES

Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement un médecin
		seulement si grave	Dans tous les cas	
Très rare	Réactions allergiques : enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant provoquer une difficulté à avaler ou à respirer), urticaire ou éruptions cutanées			✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant un traitement avec RAN-Pioglitazone, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver RAN-Pioglitazone dans un récipient hermétiquement fermé à température ambiante (15 °C - 30 °C). Protéger contre la chaleur et l'humidité.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, sur le site <http://www.RAN-Pioglitazonepharma.com> ou en communiquant avec le promoteur, RAN-Pioglitazone Pharma Inc. au : 1-877-827-1306

Ce dépliant a été rédigé par RAN-Pioglitazone Pharma Inc., Québec, Canada.

Dernière révision : Le 20 février 2013.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

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 à www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php
- 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 de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)

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

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 des conseils médicaux.