

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pioglitazone Teva 15 mg, comprimés
Pioglitazone Teva 30 mg, comprimés
Pioglitazone Teva 45 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pioglitazone Teva 15 mg, comprimés

Chaque comprimé contient 15 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

Pioglitazone Teva 30 mg, comprimés

Chaque comprimé contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

Pioglitazone Teva 45 mg, comprimés

Chaque comprimé contient 45 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Pioglitazone Teva 15 mg, comprimés

Les comprimés sont blancs à blancs cassés, ronds, convexes avec le chiffre '15' gravé sur une face et 'TEVA' sur l'autre face.

Pioglitazone Teva 30 mg, comprimés

Les comprimés sont blancs à blancs cassés, ronds, convexes avec le chiffre '30' gravé sur une face et 'TEVA' sur l'autre face.

Pioglitazone Teva 45 mg, comprimés

Les comprimés sont blancs à blancs cassés, ronds, convexes avec le chiffre '45' gravé sur une face et 'TEVA' sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La pioglitazone est indiquée en seconde ou en troisième intention dans le traitement du patient diabétique de type 2 comme indiqué ci-dessous :

En monothérapie

- chez les adultes, en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlés par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.

En bithérapie orale en association avec

- la metformine, chez les adultes, en particulier en surpoids, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant
- un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez les adultes intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.

En **triple association orale** avec

- la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les adultes, en particulier en surpoids, chez lesquels les associations en bithérapie ci-dessus ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.
- La pioglitazone est également indiquée en association avec l'insuline chez les adultes diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée (voir rubrique 4.4)

Après l'instauration du traitement à la pioglitazone, les patients doivent être revus après 3 à 6 mois afin d'évaluer l'adéquation de la réponse au traitement (par ex. réduction de l'HbA_{1c}). Chez les patients ne montrant pas de réponse adéquate, la pioglitazone doit être arrêtée. Vu les risques potentiels d'un traitement prolongé, les prescripteurs doivent confirmer, lors des examens de routine ultérieurs, que le bénéfice de la pioglitazone est maintenu (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par la pioglitazone peut être initié à la dose de 15 mg ou 30 mg en une seule prise quotidienne. La dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à la dose de 45 mg en une seule prise quotidienne.

En association à l'insuline, la dose d'insuline peut être maintenue lors de l'initiation du traitement par pioglitazone. En cas d'hypoglycémie, la dose d'insuline devra être diminuée.

Population particulière

Sujet âgé

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir paragraphe 5.2). Les médecins doivent commencer le traitement avec la dose la plus faible disponible, et l'augmenter progressivement, particulièrement lorsque la pioglitazone est utilisée en association avec de l'insuline (voir rubrique 4.4 Rétention hydrique et insuffisance cardiaque).

Insuffisant rénal

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clearance de la créatinine > 4 ml/ min) (voir paragraphe 5.2). La pioglitazone ne doit pas être administrée chez les patients dialysés, aucune information n'étant disponible dans cette population.

Insuffisant hépatique

La pioglitazone ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir paragraphes 4.3 et 4.4)

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la pioglitazone chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

La pioglitazone est administrée par voie orale en une seule prise par jour pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

4.3 Contre-indications

La pioglitazone est contre-indiquée chez les patients ayant :

- une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA stades I à IV),
- une insuffisance hépatique,
- une acidocétose diabétique
- un cancer vésical en cours ou des antécédents de cancer vésical,
- une hématurie macroscopique non investiguée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

La pioglitazone peut provoquer une rétention hydrique susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution vers une insuffisance cardiaque. Chez des patients présentant au moins un facteur de risque de développer une insuffisance cardiaque, (par ex. antécédent d'infarctus du myocarde, maladie coronaire symptomatique, ou patients âgés) les médecins doivent initier la pioglitazone à la plus faible dose disponible et l'augmenter graduellement.

Il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids ou d'œdème, en particulier chez les patients ayant une réserve cardiaque réduite. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés, après commercialisation, lorsque l'insuline était associée à la pioglitazone, chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Quand la pioglitazone est utilisée en association avec l'insuline, l'apparition de signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque, d'une prise de poids et d'œdèmes doit être surveillée. L'insuline et la pioglitazone étant toutes les deux associées à une rétention hydrique, leur administration concomitante peut augmenter le risque d'œdème. Des cas d'œdème périphérique et d'insuffisance cardiaque ont également été observés, après commercialisation, chez des patients utilisant de façon concomitante la pioglitazone et des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs COX-2 sélectifs. La pioglitazone doit être arrêtée en cas de dégradation de l'état cardiaque.

Une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire avec la pioglitazone a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 de moins de 75 ans, avec une atteinte macro vasculaire majeure préexistante. La pioglitazone ou un placebo ont été ajoutés aux traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour une durée allant jusqu'à 3,5 ans. Cette étude a montré une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque rapportés, cependant sans augmentation de la mortalité.

Sujet âgé

L'utilisation en association avec de l'insuline doit être considérée avec prudence chez les personnes âgées, en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque grave.

Vu les risques liés à l'âge (particulièrement le cancer vésical, les fractures et l'insuffisance cardiaque), il faut évaluer soigneusement le rapport bénéfices/risques chez les personnes âgées, à la fois avant et pendant le traitement.

Cancer vésical

Dans une méta-analyse d'études cliniques contrôlées, des cas de cancer vésical ont été rapportés plus fréquemment avec la pioglitazone (19 cas sur 12.506 patients, 0.15%) que dans les groupes de contrôle (7 cas sur 10.212 patients, 0.07%) HR=2.64 (95% CI 1.11-6.31, P=0.029). Après exclusion des patients chez qui l'exposition au médicament d'étude était inférieure à un an au moment du diagnostic de cancer vésical, il y a eu 7 cas (0.06%) sous pioglitazone et 2 cas (0.02%) dans les groupes de contrôle. Les études épidémiologiques ont également suggéré une petite augmentation du risque de cancer vésical chez les patients diabétiques traités à la pioglitazone, même si les études n'ont pas toutes identifié une augmentation statistiquement significative du risque.

Il faut évaluer les facteurs de risque d'un cancer vésical avant de commencer un traitement à la pioglitazone (les risques comprennent l'âge, les antécédents tabagiques, l'exposition à certains agents occupationnels ou chimiothérapeutiques, par ex. la cyclophosphamide ou une radiothérapie préalable de la région pelvienne). Toute hématurie macroscopique doit être investiguée avant de commencer le traitement à la pioglitazone.

Il faut conseiller aux patients de consulter rapidement leur médecin en cas d'apparition, pendant le traitement, d'une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes tels que dysurie ou urgence urinaire.

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés après commercialisation (voir paragraphe 4.8). Une surveillance périodique des enzymes hépatiques est donc recommandée. Chez tous les patients, un dosage des enzymes hépatiques devra être pratiqué avant l'instauration du traitement par la pioglitazone. Un traitement par la pioglitazone ne doit pas être instauré chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées (ALAT > 2,5 X la limite supérieure de la normale) ou présentant tout autre signe d'une pathologie hépatique.

Après l'instauration du traitement par la pioglitazone, il est recommandé de contrôler les enzymes hépatiques périodiquement sur la base de l'évaluation clinique. Si le taux d'ALAT est augmenté sous traitement (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être arrêté. Lorsqu'un patient a des symptômes suggérant une atteinte hépatique (nausées d'origine inexpliquée, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie et/ou urines foncées), les enzymes hépatiques devront être contrôlées. Dans l'attente des résultats, la décision de maintenir le patient sous pioglitazone reposera sur l'interprétation clinique. En cas d'ictère, le médicament doit être arrêté.

Prise de poids

Les essais cliniques avec la pioglitazone ont mis en évidence une prise de poids dose-dépendante. Cette prise de poids serait liée à l'accumulation de graisses associée dans certains cas à une rétention hydrique. Dans certains cas, l'augmentation de poids peut être un symptôme d'insuffisance cardiaque. De ce fait, le poids doit être surveillé attentivement. Le traitement du diabète reposant également sur le régime alimentaire, les patients devront suivre attentivement leur prescription diététique.

Hématologie

Une diminution de 4,0% du taux d'hémoglobine moyen et de 4,1% de l'hématocrite est associée au traitement par la pioglitazone. Elle peut être expliquée par une hémodilution. Lors d'essais cliniques contrôlés et comparatifs avec la pioglitazone, des changements similaires ont été observés avec la metformine (diminution de l'hémoglobine 3–4% et de l'hématocrite 3,6–4,1%) et dans une moindre mesure les sulfamides hypoglycémiantes et l'insuline (diminution de l'hémoglobine 1–2% et de l'hématocrite 1–3,2%).

Hypoglycémie

En raison de l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, les patients recevant la pioglitazone dans le cadre d'une bithérapie ou d'une trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant, ou d'une bithérapie avec l'insuline, peuvent présenter un risque d'hypoglycémie dose-dépendante et une réduction de la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline pourrait alors s'avérer nécessaire.

Troubles oculaires

Des cas de survenue ou d'aggravation d'œdèmes maculaires, avec diminution de l'acuité visuelle, ont été rapportés avec les thiazolidinediones, y compris la pioglitazone, après leur commercialisation.

Parmi ces patients, plusieurs ont rapporté des oedèmes périphériques concomitants. Une relation directe entre la pioglitazone et les oedèmes maculaires n'a pas été clairement établie, cependant les prescripteurs doivent être alertés de la possible survenue d'oedèmes maculaires chez les patients rapportant des troubles de l'acuité visuelle ; une consultation ophtalmologique doit être envisagée.

Autres

Une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les femmes, a été observée lors d'une analyse des effets indésirables issus des essais cliniques randomisés, contrôlés, en double aveugle, portant sur plus de 8100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans.

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

L'incidence des fractures calculée pour 100 patient-années a été de 1,9 fractures chez les femmes traitées par la pioglitazone et de 1,1 fractures chez les femmes traitées par un comparateur. Dans cette analyse, la différence de risque de fracture pour les femmes sous pioglitazone est donc de 0,8 fracture pour 100 patient-années en plus.

Dans l'étude PROactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire menée sur 3 ans, 44/870 (5,1%, 1.0 fracture pour 100 patients-années) des patientes traitées par la pioglitazone ont présenté des fractures contre 23/905 (2,5%, 0,5 fracture pour 100 patients-années) des patientes traitées par un comparateur. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,7%) *versus* un comparateur (2,1%).

Certaines études épidémiologiques ont suggéré une augmentation du risque de fracture similaire chez les hommes et les femmes.

Le risque de fracture doit être pris en considération lors de la prise en charge au long cours des patients traités par la pioglitazone (voir rubrique 4.8).

Du fait de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, une reprise de l'ovulation peut se produire chez les patientes souffrant du syndrome des ovaires polykystiques. Il existe alors un risque de grossesse. Les patientes doivent être informées de ce risque de grossesse. Si une patiente désire une grossesse ou si une grossesse survient, le traitement devra être arrêté (voir paragraphe 4.6).

La pioglitazone doit être utilisée avec prudence en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs (ex. gemfibrozil) ou d'inducteurs (ex. rifampicine) du cytochrome P450 2C8. Le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé. Une adaptation de la dose de pioglitazone au sein de l'intervalle posologique recommandé ou des modifications du traitement antidiabétique doivent être envisagées (voir paragraphe 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Des études d'interaction ont montré que la pioglitazone ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone et de la metformine. L'administration concomitante de la pioglitazone et de sulfamides hypoglycémisants ne semble pas modifier la pharmacocinétique des sulfamides hypoglycémisants. Les études réalisées chez l'homme ne suggèrent aucune induction des principales isoenzymes inductibles du cytochrome P450 : 1A, 2C8/9 et 3A4. Des études *in vitro* n'ont montré aucune inhibition d'un sous-type du cytochrome P450. De ce fait, des interactions avec des substances métabolisées par ces enzymes (contraceptifs oraux, cyclosporine, inhibiteurs calciques et inhibiteurs de la HMG CoA-réductase) ne sont pas attendues.

Au cours de l'administration concomitante de la pioglitazone et du gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome P450 2C8), une augmentation d'un facteur 3 de l'aire sous courbe (AUC) de la pioglitazone a été observée. Compte tenu du risque potentiel d'augmentation des événements indésirables dose-dépendants, une diminution de la dose de pioglitazone pourra s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de gemfibrozil. Une surveillance étroite du contrôle glycémique doit être envisagée (voir paragraphe 4.4). A l'inverse, au cours de l'administration concomitante de la pioglitazone et de la rifampicine (un inducteur du cytochrome P450 2C8), une diminution de 54% de l'AUC de la pioglitazone a été observée. Une augmentation de la dose de pioglitazone pourra s'avérer nécessaire en cas d'administration concomitante de rifampicine. Une surveillance étroite du contrôle glycémique doit être envisagée (voir paragraphe 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez l'Homme, il n'existe pas de données adéquates permettant d'évaluer la sécurité de la pioglitazone pendant la grossesse. Chez l'animal, les études de toxicité ont montré une diminution de la croissance fœtale chez des fœtus exposés. Cette toxicité est attribuée à l'action de la pioglitazone qui diminue l'hyper insulinémie chez la mère et à l'insulinorésistance qui apparaît durant la grossesse, réduisant ainsi l'utilisation des substrats métaboliques lors de la croissance fœtale. Le risque potentiel d'un tel phénomène n'est pas connu chez la femme. La pioglitazone ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement

Chez l'animal (rate), la pioglitazone a été détectée dans le lait. En l'absence de données concernant le passage de la pioglitazone dans le lait maternel, la pioglitazone ne doit pas être utilisée chez la femme qui allaite.

Fertilité

Dans les études de fertilité faites chez l'animal, il n'a pas été mis en évidence d'effets sur la reproduction, la fécondation ou l'indice de fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pioglitazone Teva n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients souffrant de troubles visuels doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou lors de l'utilisation des machines.

4.8 Effets indésirables

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure à 0,5% par rapport au placebo et supérieure à un cas isolé chez les patients recevant de la pioglitazone dans le cadre d'études en double aveugle sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA (par classe d'organe et de fréquence absolue). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'incidence suivi par une gravité décroissante.

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré	
		Association

	Mono- thérapie	avec met- formine	avec sulfamide hypo- glycemiant	avec metformine et sulfamide hypo- glycemiant	avec insuline
Infections et infestations					
infection respiratoire haute	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
bronchite					fréquent
sinusite	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)					
cancer de la vessie	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique					
anémie		fréquent			
Affections du système immunitaire					
hypersensibilité et réactions allergiques ¹	fréquence indétermi- née	fréquence indétermi- née	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
hypoglycémie			peu fréquent	très fréquent	fréquent
augmentation de l'appétit			peu fréquent		
Affections du système nerveux					
hypo-esthésie	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
céphalée		fréquent	peu fréquent		
étourdissement			fréquent		
insomnie	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent	peu fréquent
Affections oculaires					
troubles visuels ²	fréquent	fréquent	peu fréquent		
oedème maculaire	fréquence indétermi- née	fréquence indétermi- née	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du					

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono- thérapie	Association			
		avec met- formine	avec sulfamide hypo- glycemiant	avec metformine et sulfamide hypo- glycemiant	avec insuline
labyrinthe					
vertiges			peu fréquent		
Affections cardiaques					
insuffisance cardiaque ³					fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
dyspnée					fréquent
Affections gastro- intestinales					
flatulence		peu fréquent	fréquent		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
sudation			peu fréquent		
Affections musculo- squelettiques et systémiques					
Fracture ⁴	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
arthralgie		fréquent		fréquent	fréquent
mal de dos					fréquent
Affections du rein et des voies urinaires					
hématurie		fréquent			
glycosurie			peu fréquent		
protéinurie			peu fréquent		
Affections des organes de reproduction et du sein					
dysfonction érectile		fréquent			
Troubles généraux et anomalies au					

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono- thérapie	Association			
		avec met- formine	avec sulfamide hypo- glycemiant	avec metformine et sulfamide hypo- glycemiant	avec insuline
site d'administration					
œdème ⁵					très fréquent
fatigue			peu fréquent		
Investigations					
prise de poids ⁶	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
augmentation de la créatine phosphokinase sanguine				fréquent	
augmentation de la lactate déshydrogénase			peu fréquent		
augmentation de l'alanine aminotransferase ⁷	fréquence indétermi- née	fréquence indétermi- née	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée

Description de certains effets indésirables

¹ Depuis la commercialisation, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités avec la pioglitazone. Ces réactions incluent des cas d'anaphylaxie, d'œdème de Quincke et d'urticaire.

² Des troubles visuels ont été rapportés particulièrement en début de traitement. Ils sont liés au changement de la glycémie qui est responsable d'une altération temporaire de la turgescence et de l'indice de réfraction du cristallin comme cela a été observé avec d'autres traitements hypoglycémisants.

³ Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémisants, mais elle était augmentée quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline. Dans une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire réalisée chez des patients ayant une pathologie macro vasculaire majeure préexistante, l'incidence de l'insuffisance cardiaque sévère, quand la pioglitazone a été ajoutée à un traitement comprenant de l'insuline, était de 1,6% supérieure à celle du groupe placebo. Cependant ceci n'a pas conduit à une augmentation de la mortalité dans l'étude. Dans cette étude chez les patients recevant la pioglitazone avec de l'insuline, un pourcentage plus élevé de patients souffrant d'insuffisance cardiaque a été observé chez les patients âgés de ≥ 65 ans par rapport à ceux de moins de 65 ans (9,7% contre 4,0%). Chez les patients prenant de l'insuline sans pioglitazone, l'incidence de l'insuffisance cardiaque était de 8,2% chez les patients ≥ 65 ans contre 4,0% chez les patients de moins de 65 ans. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés depuis la commercialisation de la pioglitazone, et plus fréquemment quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

⁴ Des données sur les effets indésirables issues des essais cliniques randomisés en double aveugle et contrôlés versus comparateurs (placebo ou comparateur actif), et portant sur plus de 8100 patients traités par la pioglitazone et plus de 7400 patients traités par des comparateurs suivis jusqu'à 3,5 ans

ont été analysées. Un taux plus élevé de fractures a été observé chez les femmes traitées par la pioglitazone (2,6%) par rapport à celles traitées par un comparateur (1,7%). Aucune augmentation du taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,3%) *versus* un comparateur (1,5%). Dans l'étude PROactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire menée sur 3,5 ans, 44/870 (5,1%) des patientes traitées par la pioglitazone ont présenté des fractures contre 23/905 (2,5%) des patientes traitées par un comparateur. Aucune augmentation des taux de fractures n'a été observée chez les hommes traités par la pioglitazone (1,7%) *versus* comparateur (2,1%). Post-commercialisation, des fractures osseuses ont été rapportées aussi bien chez des hommes que chez des femmes (voir rubrique 4.4).

⁵ Des œdèmes ont été rapportés chez 6 à 9% des patients ayant reçu la pioglitazone pendant plus d'un an au cours d'essais cliniques contrôlés. Le taux d'œdèmes dans les groupes comparateurs (sulfamides hypoglycémiant, metformine) était de 2 à 5%. Les œdèmes étaient en général légers à modérés et ne nécessitaient généralement pas l'arrêt du traitement.

⁶ Lors d'essais cliniques contrôlés et comparatifs avec la pioglitazone administrée en monothérapie, la prise de poids moyenne était de 2 à 3 kg après un an. Ceci est identique à ce qui a été observé avec le groupe comparateur sulfamide hypoglycémiant. Dans les essais comparatifs où la pioglitazone a été associée à la metformine, la prise de poids moyenne après un an était de 1,5 kg et, dans le cas de l'association avec les sulfamides hypoglycémiant, de 2,8 kg. Dans les groupes comparateurs, l'addition de sulfamide hypoglycémiant à la metformine aboutissait à une prise de poids moyenne de 1,3 kg et l'addition de metformine à un sulfamide hypoglycémiant à une perte de poids moyenne de 1,0 kg.

⁷ Dans les études cliniques avec la pioglitazone, l'incidence d'une augmentation des ALAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale était équivalente à celle du placebo mais inférieure à celle observée dans les groupes comparateurs metformine ou sulfamides hypoglycémiant. Le niveau moyen des enzymes hépatiques a été réduit lors du traitement par la pioglitazone. De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés après commercialisation. Bien que dans de très rares cas une évolution fatale ait été rapportée aucune relation de causalité n'a été établie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté *via* le système national de déclaration présenté en annexe V.

4.9 Surdosage

Lors des études cliniques, des patients ont pris de la pioglitazone à des doses journalières supérieures à la dose maximale recommandée de 45 mg.

Le cas de surdosage le plus important avec la pioglitazone a été rapporté chez un patient ayant pris 120 mg/jour pendant quatre jours, puis 180 mg/jour pendant sept jours, sans qu'aucun symptôme ne soit observé.

Un épisode d'hypoglycémie peut survenir en association avec les sulfamides hypoglycémiant ou l'insuline. En cas de surdosage, un traitement adapté à l'état clinique du patient doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments antidiabétiques; hypoglycémiant, hors insuline
Code ATC: A10BG03

La pioglitazone agit probablement par l'intermédiaire de la réduction de l'insulinorésistance. La pioglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR- γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma ou récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma) induisant chez l'animal une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique. Une diminution de la production hépatique de glucose et une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en cas d'insulinorésistance ont également été observées.

Le contrôle de la glycémie à jeun et postprandiale est amélioré chez les patients présentant un diabète de type 2 ; il est associé à une réduction des concentrations d'insuline plasmatiques à jeun et postprandiales. Une étude clinique évaluant la pioglitazone vs le gliclazide en monothérapie a été prolongée à deux ans afin d'évaluer le délai de survenue de l'échec au traitement (défini comme l'apparition d'une HbA1c $\geq 8.0\%$ après les six premiers mois de traitement). L'analyse de Kaplan-Meier a montré un délai plus court de survenue de l'échec au traitement chez les patients traités avec le gliclazide, comparé à la pioglitazone. A deux ans le contrôle glycémique (défini par une HbA1c $< 8.0\%$) était maintenu chez 69% des patients traités avec la pioglitazone, comparé à 50% des patients traités avec le gliclazide. Dans une étude d'une durée de 2 ans, en association à la metformine, comparant la pioglitazone au gliclazide, le contrôle glycémique, évalué par la variation moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur de base, était semblable entre les groupes de traitement après un an. Le taux de détérioration de l'HbA1c pendant la deuxième année était inférieur avec la pioglitazone par rapport au gliclazide.

Dans une étude contrôlée contre placebo, des patients avec un contrôle glycémique insuffisant malgré une période d'optimisation de trois mois sous insuline, ont été randomisés dans les groupes pioglitazone ou placebo pendant 12 mois. Les patients recevant la pioglitazone avaient une réduction moyenne d'HbA1c de 0,45% comparativement au groupe qui recevait uniquement l'insuline, et une réduction des doses d'insuline dans le groupe pioglitazone a été notée.

L'analyse HOMA a montré que la pioglitazone améliore le fonctionnement des cellules bêta et augmente la sensibilité à l'insuline. Des études cliniques sur deux ans montrent le maintien de cet effet.

Dans les études cliniques sur un an, la pioglitazone entraîne uniformément une réduction statistiquement significative du ratio albumine/créatinine par rapport à la valeur de base.

Les effets de la pioglitazone (45 mg en monothérapie versus placebo) ont été étudiés dans un essai de 18 semaines chez des patients diabétiques de type 2. Une prise de poids significative a été observée sous pioglitazone. Une diminution significative de la graisse abdominale a été observée en même temps qu'une augmentation de la graisse sous-cutanée. Des changements similaires de la distribution de la masse grasse corporelle observés sous pioglitazone se sont accompagnés d'une amélioration de l'insulino-sensibilité. Une diminution des triglycérides plasmatiques et des acides gras libres circulants ainsi qu'une augmentation du HDL-cholestérol ont été observées dans la plupart des essais cliniques en comparaison au placebo, avec une augmentation légère, mais non cliniquement significative du LDL-cholestérol.

Dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à deux ans, la pioglitazone a réduit comparativement au placebo, à la metformine, ou au gliclazide, les triglycérides plasmatiques totaux, les acides gras libres, et a augmenté le taux du HDL-Cholestérol. La pioglitazone n'a pas entraîné d'augmentation statistiquement significative du niveau de cholestérol LDL comparée au placebo, alors qu'on observait des réductions avec la metformine et le gliclazide. Dans une étude sur 20 semaines, la pioglitazone a réduit l'hypertriglycémie postprandiale, ainsi que les triglycérides à jeun, par un effet sur les triglycérides absorbés et ceux synthétisés par le foie. Ces effets étaient indépendants des effets de la pioglitazone sur la glycémie et avaient une différence statistiquement significative comparativement au glibenclamide.

Dans PROACTIVE, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire, 5238 patients diabétiques de type 2 avec atteinte macro vasculaire majeure préexistante ont reçu de façon randomisée de la pioglitazone ou un placebo en association à leurs traitements antidiabétiques et cardiovasculaires préexistants, pour

une durée allant jusqu'à 3,5 ans. L'âge moyen de la population étudiée était de 62 ans et l'ancienneté moyenne du diabète était de 9,5 ans. Environ un tiers des patients ont reçu de l'insuline en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter un ou plusieurs des antécédents suivants : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, intervention coronarienne transcutanée ou pontage coronarien, syndrome coronarien aigu, maladie coronaire, artériopathie périphérique obstructive. Environ 50% des patients avaient un antécédent d'infarctus du myocarde et 20% d'accident vasculaire cérébral. Environ 50% de la population étudiée avaient au moins deux des antécédents cardiovasculaires retenus comme critères d'inclusion. Presque tous les patients (95%) recevaient des médicaments à visée cardiovasculaire (bêtabloquants, IEC, antagonistes de l'angiotensine II, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, diurétiques, aspirine, statines, fibrates).

Bien que l'étude n'ait pas atteint son objectif principal qui était un critère composite incluant toutes les causes de mortalité, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral, syndrome coronarien aigu, amputation majeure du membre inférieur, revascularisation coronarienne et revascularisation de la jambe, les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de risque cardiovasculaire lié à l'utilisation à long terme de la pioglitazone. Cependant l'incidence des œdèmes, de la prise de poids et de l'insuffisance cardiaque ont été augmentées. Il n'a pas été observé une augmentation de la mortalité par insuffisance cardiaque.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la pioglitazone dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la pioglitazone est rapidement absorbée ; le pic de concentration plasmatique de pioglitazone inchangée se produit 2 heures après la prise. Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose (doses de 2 à 60 mg). L'état d'équilibre est atteint 4 à 7 jours après la prise. L'administration répétée n'entraîne pas d'accumulation du produit ou de ses métabolites. L'absorption n'est pas influencée par la prise alimentaire. La biodisponibilité absolue est supérieure à 80%.

Distribution

Chez l'homme, le volume de distribution estimé est de 0,25 l/kg.

La pioglitazone et tous les métabolites actifs sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99%).

Biotransformation

La pioglitazone subit un métabolisme hépatique important par hydroxylation des groupes méthylène aliphatiques, essentiellement dû au cytochrome P450C8, et peut être à de nombreux autres isoformes dans une moindre mesure. Trois des six métabolites identifiés sont actifs (M-II, M-III et M-IV). En prenant à la fois en compte les concentrations plasmatiques et la liaison aux protéines plasmatiques, la pioglitazone et le métabolite M-III contribuent de façon équivalente à l'efficacité. Selon les mêmes critères, la contribution du métabolite M-IV à l'efficacité est environ trois fois plus importante que celle de la pioglitazone, alors que l'efficacité relative de M-II est minime.

Des études *in vitro* n'ont montré aucune inhibition d'une sous-unité quelconque du cytochrome P450 par la pioglitazone. Chez l'homme, il n'y a pas d'induction des principales isoenzymes inductibles du cytochrome P450 :1A, 2C8/9 et 3A4.

Des études d'interaction ont montré que la pioglitazone n'avait pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone et de la metformine.

Au cours de l'administration concomitante de la pioglitazone et du gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome P450 2C8) ou de la rifampicine (un inducteur du cytochrome P450 2C8), il a été observé, respectivement, une augmentation ou une diminution de la concentration plasmatique de la pioglitazone (voir paragraphe 4.5).

Elimination

Après administration par voie orale de pioglitazone radiomarquée chez l'homme, la fraction marquée a été retrouvée essentiellement dans les fèces (55%) et à un moindre degré dans les urines (45%). Chez l'animal, seule une faible quantité de pioglitazone inchangée a pu être détectée dans les urines ou les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la pioglitazone inchangée chez l'homme est de 5 à 6 heures et de 16 à 23 heures pour ses métabolites actifs totaux.

Sujets âgés

A l'état d'équilibre la pharmacocinétique est identique chez les patients âgés de 65 ans et plus et chez les sujets jeunes.

Insuffisant rénal

Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques de la pioglitazone et de ses métabolites sont plus faibles que celles observées chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais la clairance orale de la molécule mère est identique. Ainsi, la concentration de la pioglitazone libre (non liée) est inchangée.

Insuffisant hépatique

La concentration plasmatique totale de pioglitazone est inchangée, mais le volume de distribution est supérieur. Ainsi, la clairance intrinsèque est diminuée avec une fraction libre plus importante de pioglitazone.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité après administration répétée chez la souris, le rat, le chien et le singe ont montré une augmentation du volume plasmatique avec hémodilution, une anémie et une hypertrophie cardiaque excentrique réversible. De plus, une augmentation des infiltrations et dépôts graisseux a été observée. Ces résultats ont été notés d'une espèce à l'autre à des concentrations plasmatiques inférieures ou égales à 4 fois celles utilisées en clinique. Une diminution de la croissance fœtale a été observée dans les études animales avec la pioglitazone. Cette diminution est attribuée à l'action de la pioglitazone qui diminue l'hyperinsulinémie maternelle, et à une augmentation de l'insulinorésistance qui apparaît durant la grossesse, ce qui réduit ainsi la disponibilité des substrats métaboliques pour la croissance fœtale.

Aucun potentiel génotoxique n'a été observé dans les essais de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. Une incidence accrue d'hyperplasie (chez le mâle et la femelle) et de tumeurs (chez le mâle) de l'épithélium de la vessie a été observée chez les rats traités jusqu'à 2 ans par la pioglitazone.

La formation et la présence de calculs urinaires avec pour conséquence une irritation et une hyperplasie ont été définies comme le mécanisme de base de la réponse tumorigène observée chez le rat mâle. Une étude de mécanisme de 24 mois chez le rat mâle a montré que l'administration de pioglitazone provoquait une augmentation de l'incidence des modifications hyperplasiques de la vessie. Une acidification des aliments a diminué significativement l'incidence des tumeurs sans toutefois la supprimer. La présence de microcristaux a exacerbé la réponse hyperplasique mais elle

n'était pas considérée comme la cause première des modifications hyperplasiques. La pertinence chez l'homme de ces résultats tumorigènes chez le rat mâle ne peut être exclue.

Aucune réponse tumorigène n'a été observée chez la souris quel que soit le sexe. L'hyperplasie de la vessie n'a pas été observée chez le chien ou le singe traités jusqu'à 12 mois par la pioglitazone.

Dans un modèle animal de polypose adénomateuse familiale, un traitement par deux autres thiazolidinediones a augmenté le nombre de tumeurs du colon. La pertinence de cette découverte est inconnue.

Evaluation du risque environnemental (ERE) : une incidence environnementale n'est pas attendue de l'utilisation clinique de la pioglitazone.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol,
Carmellose calcique,
Hydroxypropyl cellulose,
Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium, boîtes de 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 et 196 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pioglitazone Teva 15 mg, comprimés
EU/1/12/757/001-010

Pioglitazone Teva 30 mg, comprimés
EU/1/12/757/011-020

Pioglitazone Teva 45 mg, comprimés
EU/1/12/757/021-030

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 mars 2012
Date du dernier renouvellement : 17 février 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Operations Poland Sp z.o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Pologne

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle Strasse 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgarie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pioglitazone Teva 15 mg, comprimés
Pioglitazone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 15 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
50 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés
112 comprimés
196 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Veillez lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

Ne laisser ni à la vue ni à la portée des enfants.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/12/757/001-010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Pioglitazone Teva 15 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pioglitazone Teva 15 mg comprimés
Pioglitazone

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

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES (POUR LES CONDITIONNEMENTS CALENDAIRES)

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pioglitazone Teva 30 mg, comprimés
Pioglitazone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
50 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés
112 comprimés
196 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Veillez lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

Ne laisser ni à la vue ni à la portée des enfants.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/12/757/011-020

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Pioglitazone Teva 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pioglitazone Teva 30 mg, comprimés
Pioglitazone

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

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES (POUR LES CONDITIONNEMENTS CALENDAIRES)

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pioglitazone Teva 45 mg, comprimés
Pioglitazone

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 45 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
50 comprimés
56 comprimés
84 comprimés
90 comprimés
98 comprimés
112 comprimés
196 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Veillez lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

Ne laisser ni à la vue ni à la portée des enfants.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/12/757/021-030

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Pioglitazone Teva 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pioglitazone Teva 45 mg, comprimés
Pioglitazone

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

Teva B.V.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES (POUR LES CONDITIONNEMENTS CALENDAIRES)

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Pioglitazone Teva 15 mg, comprimés
Pioglitazone Teva 30 mg, comprimés
Pioglitazone Teva 45 mg, comprimés
Pioglitazone

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Pioglitazone Teva et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pioglitazone Teva
3. Comment prendre Pioglitazone Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pioglitazone Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pioglitazone Teva et dans quels cas est-il utilisé ?

Pioglitazone Teva contient du pioglitazone. C'est un antidiabétique utilisé dans le traitement du diabète sucré de type 2 (non insulino-dépendant) chez l'adulte lorsque la metformine ne convient pas ou n'agit plus efficacement. Il s'agit du diabète qui survient habituellement à l'âge adulte.

Pioglitazone Teva aide à contrôler votre taux de sucre sanguin lorsque vous avez un diabète de type 2, en permettant à votre corps de mieux utiliser l'insuline qu'il produit. Votre médecin vérifiera si Pioglitazone Teva est efficace 3 à 6 mois après que vous ayez commencé à le prendre

Pioglitazone Teva peut être utilisé seul chez les patients qui ne peuvent pas prendre de metformine et lorsque les mesures de régime et d'exercice physique ont échoué dans le contrôle du taux de sucre dans le sang ou il peut être associé à d'autres traitements (comme la metformine, un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline) qui auraient échoué pour contrôler suffisamment le taux de sucre dans le sang.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pioglitazone Teva ?

Ne prenez jamais Pioglitazone Teva

- si vous êtes allergique à la pioglitazone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez une insuffisance cardiaque ou avez eu une insuffisance cardiaque dans le passé.
- si vous avez une maladie du foie.
- si vous avez eu une acidocétose diabétique (une complication du diabète accompagnée d'une perte de poids rapide, de nausées ou de vomissements)
- si vous avez ou avez eu un cancer de la vessie
- si vous avez du sang dans les urines, que le médecin n'a pas vérifié

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Pioglitazone Teva (voir aussi la rubrique 4)

- si vous faites de la rétention d'eau ou avez des problèmes d'insuffisance cardiaque, en particulier si vous avez plus de 75 ans. Si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires pouvant également provoquer une rétention d'eau et un gonflement, vous devez aussi en parler à votre médecin.
- si vous avez une maladie spéciale des yeux liée au diabète nommée œdème maculaire. (gonflement à l'arrière de l'œil).
- si vous avez des kystes sur les ovaires (syndrome des ovaires polykystiques). Vous avez une plus grande possibilité d'être enceinte étant donné que vous pouvez ovuler à nouveau en prenant Pioglitazone Teva. Si vous êtes concernée, utilisez un moyen de contraception approprié afin d'éviter la possibilité d'une grossesse non prévue.
- si vous avez des problèmes avec votre foie ou votre cœur. Avant de commencer à prendre Pioglitazone Teva, un échantillon de sang vous sera prélevé afin de vérifier votre fonction hépatique. Il se peut que ce contrôle soit répété à intervalles réguliers. Certains patients avec un diabète de type 2 ancien et une maladie cardiaque ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral, qui étaient traités avec Pioglitazone Teva et insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin le plus rapidement possible si vous avez des signes d'insuffisance cardiaque tels qu'un essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous prenez Pioglitazone Teva en association avec d'autres médicaments pour le diabète, il y a plus de risques que votre glycémie chute en dessous de la valeur normale (hypoglycémie).

Il se peut également que le nombre des cellules dans le sang soit diminué (anémie).

Fractures osseuses

Un taux plus élevé de fractures osseuses a été observé chez les patients, en particulier les femmes, qui prenaient de la pioglitazone. Votre médecin tiendra compte de ce risque lors de la prise en charge de votre diabète.

Enfants et adolescents

L'utilisation de ce médicament chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Pioglitazone Teva

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous pouvez généralement continuer à prendre d'autres médicaments alors que vous êtes traités avec Pioglitazone Teva. Cependant, certains médicaments sont susceptibles de modifier la quantité de sucre dans votre sang :

- le gemfibrozil (utilisé pour abaisser le taux de cholestérol)
- la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose et autres infections)

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

Pioglitazone Teva avec des aliments et des boissons

Vous pouvez prendre vos comprimés avec ou en dehors d'un repas. Vous devez avaler votre comprimé avec un verre d'eau.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Votre médecin vous recommandera d'interrompre ce traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'affecte pas votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, mais soyez prudents si vous avez des troubles visuels.

3. Comment prendre Pioglitazone Teva ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale habituelle est d'un comprimé de 15 mg ou 30 mg de pioglitazone une fois par jour. Votre médecin pourra augmenter la dose à un maximum de 45 mg une fois par jour. Votre médecin vous indiquera la dose à prendre.

Informez votre médecin si vous avez l'impression que l'effet de Pioglitazone Teva est trop faible.

Quand Pioglitazone Teva est pris en association avec d'autres médicaments utilisés pour traiter le diabète (tels que insuline, chlorpropamide, glibenclamide, gliclazide, tolbutamide), votre médecin vous indiquera si vous devez prendre une dose plus faible de vos médicaments.

Votre médecin vous demandera de réaliser des dosages sanguins périodiquement pendant la durée du traitement par Pioglitazone Teva. Ceci pour vérifier que votre foie fonctionne normalement.

Si vous suivez un régime particulier pour diabétique, vous devez le poursuivre alors que vous prenez Pioglitazone Teva.

Votre poids doit être surveillé à intervalles réguliers ; en cas de prise de poids, informez votre médecin.

Si vous avez pris plus de comprimés de Pioglitazone Teva que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de comprimés ou si une autre personne ou un enfant a pris votre médicament, informez en immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Votre taux de sucre sanguin peut chuter en dessous de la valeur normale et peut être augmenté en prenant du sucre. Il est recommandé d'emporter avec vous des morceaux de sucre, des bonbons, des gâteaux, ou des jus de fruits sucrés.

Si vous oubliez de prendre Pioglitazone Teva

Prendre Pioglitazone Teva tous les jours selon la prescription. Cependant, si vous oubliez une dose, passez à la dose suivante comme si de rien n'était. Ne prenez pas une double dose pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Pioglitazone Teva

Pioglitazone Teva doit être pris tous les jours pour agir correctement. Si vous arrêtez de prendre Pioglitazone Teva, votre taux de sucre sanguin peut augmenter. Parlez en à votre médecin avant d'interrompre le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les patients ont présenté notamment les effets indésirables graves suivants :

Une insuffisance cardiaque a été observée fréquemment (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients prenant de la pioglitazone en association avec l'insuline. Les symptômes sont un

essoufflement inhabituel ou une augmentation rapide de poids ou un gonflement localisé (œdème). Si vous présentez l'un de ces symptômes, surtout si vous êtes âgé de plus de 65 ans, demandez immédiatement un avis médical.

Le cancer de la vessie a été peu fréquemment rapporté (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100) chez les patients prenant de la pioglitazone. Les signes et symptômes comprennent du sang dans vos urines, une douleur lorsque vous urinez ou un besoin urgent d'uriner. Si vous présentez l'un de ces effets, consultez votre médecin immédiatement.

Un gonflement localisé (œdème) a également été observé très fréquemment (peut affecter plus de 1 personne sur 10), chez les patients prenant de la pioglitazone en association avec l'insuline. Si vous présentez cet effet indésirable, consultez votre médecin immédiatement.

Des fractures osseuses ont été fréquemment rapportées (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) chez les femmes prenant de la pioglitazone, et ont également été rapportées chez des hommes prenant de la pioglitazone (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Si vous présentez cet effet indésirable, consultez votre médecin immédiatement.

Une vision trouble due à un gonflement (accumulation de fluide) à l'arrière de l'œil (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) a été rapportée chez les patients prenant de la pioglitazone. Si vous présentez ce symptôme pour la première fois, consultez votre médecin immédiatement. D'autre part, si vous avez déjà une vision trouble et que le symptôme s'aggrave, consultez votre médecin immédiatement.

Des réactions allergiques ont été rapportées (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) chez des patients prenant de la pioglitazone. Si vous avez une réaction allergique grave, incluant urticaire et gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant causer des difficultés à respirer ou à avaler, arrêtez de prendre ce médicament et parlez-en à votre médecin le plus rapidement possible.

Les autres effets indésirables ont été observés chez certains patients prenant de la pioglitazone

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection respiratoire
- vision anormale
- prise de poids
- engourdissements

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

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

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- augmentation des enzymes du foie
- réactions allergiques

Les autres effets indésirables ont été observés chez certains patients prenant de la pioglitazone en association avec d'autres médicaments antidiabétiques :

Très fréquents (peut affecter plus d'1 patient sur 10)

- diminution du taux de sucre sanguin (hypoglycémie)

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- maux de tête
- vertiges
- douleurs articulaires
- impuissance

- mal de dos
- essoufflement
- faible diminution du nombre des globules rouges du sang
- flatulences

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

- sucre dans les urines, protéines dans les urines
- augmentation des enzymes
- sensation d'étourdissement (vertiges)
- sueur
- fatigue
- augmentation de l'appétit

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pioglitazone Teva

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étui et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Pioglitazone Teva

- La substance active de Pioglitazone Teva est la pioglitazone.
Chaque comprimé de Pioglitazone Teva 15 mg contient 15 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).
Chaque comprimé de Pioglitazone Teva 30 mg contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).
Chaque comprimé de Pioglitazone Teva 45 mg contient 45 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont le mannitol, la carmellose calcique, l'hydroxypropyl cellulose et le stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Pioglitazone Teva et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés de Pioglitazone Teva 15 mg sont blancs à blancs cassés, ronds, convexes avec le chiffre '15' gravé sur une face et 'TEVA' sur l'autre face.
- Les comprimés de Pioglitazone Teva 30 mg sont blancs à blancs cassés, ronds, convexes avec le chiffre '30' gravé sur une face et 'TEVA' sur l'autre face.
- Les comprimés de Pioglitazone Teva 45 mg sont blancs à blancs cassés, ronds, convexes avec le chiffre '45' gravé sur une face et 'TEVA' sur l'autre face.
- Les comprimés sont présentés en plaquettes thermoformées, en boîtes de 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 112 ou 196 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
4042 Debrecen
Hongrie

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Teva Operations Poland Sp z.o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Pologne

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle Strasse 3
89143 Blaubeuren
Allemagne

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgarie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

ratiopharm GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49 73140202

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland
Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu>.