

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paglitaz 15 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 88,83 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, à bords biseautés et gravés '15' sur une face (diamètre 7,0 mm).

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).

Les patients doivent être réexaminés 3 à 6 mois après l'initiation du traitement avec la pioglitazone, afin d'évaluer l'adéquation de la réponse au traitement (réduction de l'HbA1c). Pour les patients qui ne montrent pas une réponse adéquate, le traitement avec la pioglitazone doit être arrêté. Au vu des risques potentiels d'un traitement prolongé, les prescripteurs doivent confirmer lors des visites de routine ultérieures 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 rubrique 5.2). Les médecins doivent débiter le traitement avec la plus petite dose disponible et augmenter la dose progressivement, en particulier quand la pioglitazone est utilisée en association avec l'insuline (voir section 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 rubrique 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 rubriques 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,
- cancer de la vessie ou antécédents de cancer de la vessie,
- hématurie macroscopique non explorée.

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 chez les sujets 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 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'association avec l'insuline doit être considérée avec prudence chez les sujets âgés en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque sévère.

Au vu des risques liés à l'âge (en particulier cancer de la vessie, fractures et insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec attention à la fois avant et pendant le traitement chez les sujets âgés.

Cancer de la vessie

Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, des cas de cancer de la vessie ont été rapportés plus fréquemment avec la pioglitazone (19 cas pour 12 506 patients, 0,15%) que dans les groupes témoins (7 cas pour 10212 patients, 0,07%) Risque Relatif (RR) = 2,64 (IC 95%, 1.11 - 6.31, $p = 0,029$). Après exclusion des patients chez lesquels l'exposition au médicament étudié a été inférieure à un an lors du diagnostic de cancer de la vessie, il y a eu 7 cas (0,06%) pour le groupe pioglitazone et 2 cas (0,02%) pour le groupe témoin. Les données épidémiologiques disponibles suggèrent également un risque légèrement accru de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone, en particulier chez les patients traités pour les plus longues durées et avec les plus hautes doses cumulées. Un risque possible après le traitement à court terme ne peut être exclu.

Les facteurs de risque de cancer de la vessie doivent être évalués avant d'initier le traitement avec la pioglitazone (ces risques comprennent l'âge, les antécédents de tabagisme, l'exposition à certains agents professionnels ou de chimiothérapie, par exemple cyclophosphamide ou une radiothérapie antérieure dans la région pelvienne). Toute hématurie macroscopique doit être explorée avant de débiter le traitement avec la pioglitazone.

Les patients doivent être avisés de consulter rapidement leur médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes tels que la dysurie ou une miction impérieuse surviennent pendant le traitement.

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 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 fois 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 œdèmes périphériques concomitants. Une relation directe entre la pioglitazone et les œdèmes maculaires n'a pas été clairement établie, cependant les prescripteurs doivent être alertés de la possible survenue d'œdèmes maculaires chez les patients rapportant des troubles de l'acuité visuelle; une consultation ophtalmologique doit être envisagée.

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

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.

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 rubrique 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 envisagée (voir rubrique 4.5).

Pioglitazone contient lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).

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

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 inducibles 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 rubrique 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 rubrique 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 fécondité faites chez l'animal, il n'a pas été mis en évidence d'effets sur la reproduction, la fécondation ou l'indice de fécondité.

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

La pioglitazone 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

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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'incidence et de gravité.

Liste tabulée des effets indésirables

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
Infections et infestations					

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
infection respiratoire haute	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
bronchite					fréquent
sinusite	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 indéterminée	fréquence indéterminée	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		
œdèmemaculaire ³	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
vertiges			peu fréquent		
Affections cardiaques					
insuffisance cardiaque ⁴					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 respiratoires,					

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
thoraciques et médiastinales					
dyspnée					fréquent
Affections gastrointestinales					
flatulence		peu fréquent	fréquent		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
sudation			peu fréquent		
Affections musculosquelettiques et systémiques					
fracture ⁵	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 site d'administration					
œdème					very 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 indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée

Description d'effets indésirables sélectionnés

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 hypoglycémifiants.

³ 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 hypoglycémifiants, metformine) était de 2 à 5%. Les œdèmes étaient en général légers à modérés, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

⁴ Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémifiants, mais elle était augmentée quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline. Dans une étude de morbi-mortalité cardiovasculaire réalisée chez des patients ayant une pathologie 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 ≥ 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.

⁵ 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%).

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 hypoglycémifiant. 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 hypoglycémifiants, de 2,8 kg. Dans les groupes comparateurs, l'addition de sulfamide hypoglycémifiant à la metformine aboutissait à une prise de poids moyenne de 1,3 kg et l'addition de metformine à un sulfamide hypoglycémifiant 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 hypoglycémifiants. Le niveau moyen des enzymes hépatiques a été réduit lors du traitement par la pioglitazone. De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et de dysfonctionnement 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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

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 hypoglycémiants ou l'insuline.

Prise en charge

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; hypoglycémiants, hors insuline
Code ATC: A10BG03

Mécanisme d'action

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 peroxysomes 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.

Effets pharmacodynamiques

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.

Efficacité et sécurité clinique

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 $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ 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 $HbA_{1c} < 8,0\%$) 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' HbA_{1c} par rapport à la valeur de base, était semblable entre les groupes de traitement après un an. Le taux de détérioration de l' HbA_{1c} 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 P450 2C8, 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 rubrique 4.5).

Élimination

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 préclinique

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'hyper insulinémie 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.

Évaluation du risque environnemental: une incidence environnementale n'est pas attendue de l'utilisation clinique de la pioglitazone.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose sodium

Stéarate de magnésium (E572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 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

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 60, 90 et 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (OPA/Al/PVC-Al foil).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

14 comprimés: EU/1/11/721/001

28 comprimés: EU/1/11/721/002

30 comprimés: EU/1/11/721/003

56 comprimés: EU/1/11/721/004

60 comprimés: EU/1/11/721/005

90 comprimés: EU/1/11/721/006

98 comprimés: EU/1/11/721/007

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

Date de première autorisation: 21/3/2012

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paglitaz 30 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 176,46 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, à bords biseautés (diamètre 8,0 mm).

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).

Les patients doivent être réexaminés 3 à 6 mois après l'initiation du traitement avec la pioglitazone, afin d'évaluer l'adéquation de la réponse au traitement (réduction de l'HbA1c). Pour les patients qui ne montrent pas une réponse adéquate, le traitement avec la pioglitazone doit être arrêté. Au vu des risques potentiels d'un traitement prolongé, les prescripteurs doivent confirmer lors des visites de routine ultérieures 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 rubrique 5.2). Les médecins doivent débuter le traitement avec la plus petite dose disponible et augmenter la dose progressivement, en particulier quand la pioglitazone est utilisée en association avec l'insuline (voir section 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 rubrique 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 rubriques 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,
- cancer de la vessie ou antécédents de cancer de la vessie,
- hématurie macroscopique non explorée.

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 chez les sujets 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 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'association avec l'insuline doit être considérée avec prudence chez les sujets âgés en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque sévère.

Au vu des risques liés à l'âge (en particulier cancer de la vessie, fractures et insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec attention à la fois avant et pendant le traitement chez les sujets âgés.

Cancer de la vessie

Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, des cas de cancer de la vessie ont été rapportés plus fréquemment avec la pioglitazone (19 cas pour 12 506 patients, 0,15%) que dans les groupes témoins (7 cas pour 10212 patients, 0,07%) Risque Relatif (RR) = 2,64 (IC 95%, 1.11 - 6.31, p = 0,029). Après exclusion des patients chez lesquels l'exposition au médicament étudié a été inférieure à un an lors du diagnostic de cancer de la vessie, il y a eu 7 cas (0,06%) pour le groupe pioglitazone et 2 cas (0,02%) pour le groupe témoin. Les données épidémiologiques disponibles suggèrent également un risque légèrement accru de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone, en particulier chez les patients traités pour les plus longues durées et avec les plus hautes doses cumulées. Un risque possible après le traitement à court terme ne peut être exclu.

Les facteurs de risque de cancer de la vessie doivent être évalués avant d'initier le traitement avec la pioglitazone (ces risques comprennent l'âge, les antécédents de tabagisme, l'exposition à certains agents professionnels ou de chimiothérapie, par exemple cyclophosphamide ou une radiothérapie antérieure dans la région pelvienne). Toute hématurie macroscopique doit être explorée avant de débiter le traitement avec la pioglitazone.

Les patients doivent être avisés de consulter rapidement leur médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes tels que la dysurie ou une miction impérieuse surviennent pendant le traitement.

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 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 fois 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 œdèmes périphériques concomitants. Une relation directe entre la pioglitazone et les œdèmes maculaires n'a pas été clairement établie, cependant les prescripteurs doivent être alertés de la possible survenue d'œdèmes maculaires chez les patients rapportant des troubles de l'acuité visuelle; une consultation ophtalmologique doit être envisagée.

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

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.

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 rubrique 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 envisagée (voir rubrique 4.5).

Pioglitazone contient lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).

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

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

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

La pioglitazone 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

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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'incidence et de gravité.

Liste tabulée des effets indésirables

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
Infections et infestations					

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
infection respiratoire haute	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
bronchite					fréquent
sinusite	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 indéterminée	fréquence indéterminée	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		
œdèmemaculaire ³	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
vertiges			peu fréquent		
Affections cardiaques					
insuffisance cardiaque ⁴					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 respiratoires,					

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
thoraciques et médiastinales					
dyspnée					fréquent
Affections gastrointestinales					
flatulence		peu fréquent	fréquent		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
sudation			peu fréquent		
Affections musculosquelettiques et systémiques					
fracture ⁵	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 site d'administration					
Œdème					very 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 indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée

Description d'effets indésirables sélectionnés

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 hypoglycémiants.

³ 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 hypoglycémiants, metformine) était de 2 à 5%. Les œdèmes étaient en général légers à modérés, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

⁴ Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémiants, 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 ≥ 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.

⁵ 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%).

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 hypoglycémiants, 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 hypoglycémiants. 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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

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 hypoglycémisants ou l'insuline.

Prise en charge

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; hypoglycémisants, hors insuline
Code ATC: A10BG03

Mécanisme d'action

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 peroxysomes 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.

Effets pharmacodynamiques

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.

Efficacité et sécurité clinique

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 P450 2C8, 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 rubrique 4.5).

Élimination

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 préclinique

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'hyper insulinémie 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.

Évaluation du risque environnemental: une incidence environnementale n'est pas attendue de l'utilisation clinique de la pioglitazone.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose sodium

Stéarate de magnésium (E572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 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

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 60, 90 et 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (OPA/Al/PVC-Al foil).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

14 comprimés: EU/1/11/721/008

28 comprimés: EU/1/11/721/009

30 comprimés: EU/1/11/721/010

56 comprimés: EU/1/11/721/011

60 comprimés: EU/1/11/721/012

90 comprimés: EU/1/11/721/013

98 comprimés: EU/1/11/721/014

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

Date de première autorisation: 21/3/2012

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paglitaz 45 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 264,68 mg de lactose (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, à bords biseautés et gravés '45' sur une face (diamètre 10,0 mm).

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).

Les patients doivent être réexaminés 3 à 6 mois après l'initiation du traitement avec la pioglitazone, afin d'évaluer l'adéquation de la réponse au traitement (réduction de l'HbA1c). Pour les patients qui ne montrent pas une réponse adéquate, le traitement avec la pioglitazone doit être arrêté. Au vu des risques potentiels d'un traitement prolongé, les prescripteurs doivent confirmer lors des visites de routine ultérieures 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 rubrique 5.2). Les médecins doivent débuter le traitement avec la plus petite dose disponible et augmenter la dose progressivement, en particulier quand la pioglitazone est utilisée en association avec l'insuline (voir section 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 rubrique 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 rubriques 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,
- cancer de la vessie ou antécédents de cancer de la vessie,
- hématurie macroscopique non explorée.

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 chez les sujets 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 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'association avec l'insuline doit être considérée avec prudence chez les sujets âgés en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque sévère.

Au vu des risques liés à l'âge (en particulier cancer de la vessie, fractures et insuffisance cardiaque), le rapport bénéfice/risque doit être considéré avec attention à la fois avant et pendant le traitement chez les sujets âgés.

Cancer de la vessie

Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, des cas de cancer de la vessie ont été rapportés plus fréquemment avec la pioglitazone (19 cas pour 12 506 patients, 0,15%) que dans les groupes témoins (7 cas pour 10212 patients, 0,07%) Risque Relatif (RR) = 2,64 (IC 95%, 1.11 - 6.31, p = 0,029). Après exclusion des patients chez lesquels l'exposition au médicament étudié a été inférieure à un an lors du diagnostic de cancer de la vessie, il y a eu 7 cas (0,06%) pour le groupe pioglitazone et 2 cas (0,02%) pour le groupe témoin. Les données épidémiologiques disponibles suggèrent également un risque légèrement accru de cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone, en particulier chez les patients traités pour les plus longues durées et avec les plus hautes doses cumulées. Un risque possible après le traitement à court terme ne peut être exclu.

Les facteurs de risque de cancer de la vessie doivent être évalués avant d'initier le traitement avec la pioglitazone (ces risques comprennent l'âge, les antécédents de tabagisme, l'exposition à certains agents professionnels ou de chimiothérapie, par exemple cyclophosphamide ou une radiothérapie antérieure dans la région pelvienne). Toute hématurie macroscopique doit être explorée avant de débiter le traitement avec la pioglitazone.

Les patients doivent être avisés de consulter rapidement leur médecin si une hématurie macroscopique ou d'autres symptômes tels que la dysurie ou une miction impérieuse surviennent pendant le traitement.

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 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 fois 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 œdèmes périphériques concomitants. Une relation directe entre la pioglitazone et les œdèmes maculaires n'a pas été clairement établie, cependant les prescripteurs doivent être alertés de la possible survenue d'œdèmes maculaires chez les patients rapportant des troubles de l'acuité visuelle; une consultation ophtalmologique doit être envisagée.

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

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.

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 rubrique 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 envisagée (voir rubrique 4.5).

Pioglitazone contient lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).

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

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

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

La pioglitazone 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

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 groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'incidence et de gravité.

Liste tabulée des effets indésirables

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
Infections et infestations					

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
infection respiratoire haute	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
bronchite					fréquent
sinusite	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 indéterminée	fréquence indéterminée	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		
œdème maculaire ³	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
vertiges			peu fréquent		
Affections cardiaques					
insuffisance cardiaque ⁴					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 respiratoires,					

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono-thérapie	Association			
		Avec metformine	Avec sulfamide hypoglycémiant	Avec metformine et sulfamide hypoglycémiant	Avec insuline
thoraciques et médiastinales					
dyspnée					fréquent
Affections gastrointestinales					
flatulence		peu fréquent	fréquent		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
sudation			peu fréquent		
Affections musculosquelettiques et systémiques					
fracture ⁵	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 site d'administration					
œdème					very 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'alanineaminotransférase ⁷	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée

Description d'effets indésirables sélectionnés

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 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 hypoglycémisants, metformine) était de 2 à 5%. Les œdèmes étaient en général légers à modérés, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

⁴ 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 ≥ 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.

⁵ 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%).

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 hypoglycémisants, 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 hypoglycémisants. 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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

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 hypoglycémisants ou l'insuline.

Prise en charge

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; hypoglycémisants, hors insuline
Code ATC: A10BG03.

Mécanisme d'action

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 peroxysomes 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.

Effets pharmacodynamiques

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.

Efficacité et sécurité clinique

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 rubrique 4.5).

Élimination

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 préclinique

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'hyper insulinémie 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.

Évaluation du risque environnemental: une incidence environnementale n'est pas attendue de l'utilisation clinique de la pioglitazone.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Hydroxypropylcellulose (E463)
Croscarmellose sodium
Stéarate de magnésium (E572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 60, 90 et 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (OPA/Al/PVC-Al foil).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

14 comprimés: EU/1/11/721/015

28 comprimés: EU/1/11/721/016

30 comprimés: EU/1/11/721/017

56 comprimés: EU/1/11/721/018

60 comprimés: EU/1/11/721/019

90 comprimés: EU/1/11/721/020

98 comprimés: EU/1/11/721/021

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

Date de première autorisation: 21/3/2012

Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovénie

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Allemagne

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 (PSUR)

Au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, la soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité n'est pas requise pour ce médicament. Cependant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité concernant ce médicament si celui-ci figure 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 publiée sur le portail web européen des médicaments.

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités 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.

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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir un ensemble d'éléments d'éducation à l'intention de tous les médecins susceptibles de prescrire ou d'utiliser la pioglitazone. Avant la distribution du guide prescripteur dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le

marché devra solliciter l'accord de l'autorité compétente nationale au sujet du contenu et du format du matériel éducationnel, tout comme du plan de communication.

- Cet ensemble d'éléments d'éducation a pour objectif de renforcer la connaissance des risques importants identifiés de cancer de la vessie et d'insuffisance cardiaque, ainsi que des recommandations globales prévues pour optimiser le rapport bénéfice/ risque de chaque patient.
- Cet ensemble d'éléments d'éducation doit contenir: le Résumé des Caractéristiques du Produit, la notice d'information et le guide prescripteur.

Le guide prescripteur doit souligner les éléments suivants:

- Les critères de sélection des patients, qui doivent inclure que la pioglitazone ne doit pas être utilisée comme traitement de 1^{ère} intention et insister sur la nécessité d'une évaluation régulière des bénéfices du traitement,
- Le risque de cancer de la vessie et les conseils adaptés de minimisation de ce risque,
- Le risque d'insuffisance cardiaque et les conseils adaptés de minimisation de ce risque,
- Les précautions d'utilisation chez le sujet âgé, à la lumière des risques liés à l'âge (en particulier cancer de la vessie, fractures et insuffisance cardiaque).

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Paglitaz 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

Contient aussi du lactose monohydraté.
Veuillez consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
60 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE ET DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

14 comprimés: EU/1/11/721/001
28 comprimés: EU/1/11/721/002
30 comprimés: EU/1/11/721/003
56 comprimés: EU/1/11/721/004
60 comprimés: EU/1/11/721/005
90 comprimés: EU/1/11/721/006
98 comprimés: EU/1/11/721/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Paglitaz 15 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paglitaz 15 mg comprimés

Pioglitazone

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

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Paglitaz 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

Contient aussi du lactose monohydraté.
Veuillez consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
60 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

14 comprimés: EU/1/11/721/008
28 comprimés: EU/1/11/721/009
30 comprimés: EU/1/11/721/010
56 comprimés: EU/1/11/721/011
60 comprimés: EU/1/11/721/012
90 comprimés: EU/1/11/721/013
98 comprimés: EU/1/11/721/014

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Paglitaz 30 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paglitaz 30 mg comprimés

Pioglitazone

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

KRKA

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Paglitaz 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

Contient aussi du lactose monohydraté.
Veuillez consulter la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

14 comprimés
28 comprimés
30 comprimés
56 comprimés
60 comprimés
90 comprimés
98 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

14 comprimés: EU/1/11/721/015
28 comprimés: EU/1/11/721/016
30 comprimés: EU/1/11/721/017
56 comprimés: EU/1/11/721/018
60 comprimés: EU/1/11/721/019
90 comprimés: EU/1/11/721/020
98 comprimés: EU/1/11/721/021

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Paglitaz 45 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Paglitaz 45 mg comprimés

Pioglitazone

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

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Paglitaz 15 mg comprimés Pioglitazone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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 Paglitaz et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Paglitaz
3. Comment prendre utiliser Paglitaz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Paglitaz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Paglitaz et dans quel cas est-il utilisé

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

Paglitaz 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 devra vérifier si Paglitaz est efficace 3 à 6 mois après le début du traitement.

Paglitaz 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 Paglitaz

Ne prenez jamais Paglitaz:

- 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 vos urines que votre médecin n'a pas vérifié.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Paglitaz:

- 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

- vosre 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 Paglitaz. 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 Paglitaz, 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 Paglitaz 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 Paglitaz 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 de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Paglitaz

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

Vous pouvez généralement continuer à prendre d'autres médicaments alors que vous êtes traités avec Paglitaz. 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 Paglitaz peut être modifiée si besoin.

Paglitaz avec les aliments et les boissons

Vous pouvez prendre vos comprimés avec ou sans nourriture. Vous devez avaler votre comprimé avec un verre d'eau.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Votre médecin vous recommandera d'interrompre ce traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Paglitaz contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Paglitaz

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.

Prendre un comprimé une fois par jour. Votre médecin peut vous recommander un autre dosage si nécessaire. Informez votre médecin si vous avez l'impression que l'effet de Paglitaz est trop faible.

Quand Paglitaz 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 Paglitaz. Ceci pour vérifier que votre foie fonctionne normalement.

Si vous suivez un régime alimentaire, vous devez le poursuivre alors que vous prenez Paglitaz. Votre poids doit être surveillé à intervalles réguliers; en cas de prise de poids, informez votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

L'utilisation chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Si vous avez pris plus de comprimés de Paglitaz 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 Paglitaz

Prendre les comprimés de Paglitaz 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 de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Paglitaz

Paglitaz doit être pris tous les jours pour agir correctement. Si vous arrêtez de prendre Paglitaz, 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 (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients prenant Paglitaz 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, en particulier si vous avez plus de 65 ans, demandez immédiatement un avis médical.

Un cancer de la vessie a été peu fréquemment observé (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

chez les patients prenant Paglitaz. Les signes et les symptômes comprennent du sang dans vos urines, une douleur en urinant ou un besoin urgent d'uriner. Si vous rencontrez un de ces symptômes, consultez votre médecin dès que possible.

Un gonflement localisé (œdème) a également été observé très fréquemment chez les patients prenant Paglitaz en association avec l'insuline. Si vous présentez cet effet indésirable, consultez votre médecin immédiatement.

Des fractures osseuses ont été fréquemment rapportées (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) chez les femmes prenant Paglitaz. 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 (fréquence indéterminée) a été rapportée chez les patients prenant Paglitaz. 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 (fréquence indéterminée) chez les patients prenant Paglitaz. Si vous présentez une réaction allergique grave, incluant de l'urticaire et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez la prise de ce médicament et consultez votre médecin le plus tôt possible.

Les autres effets indésirables observés chez certains patients prenant Paglitaz sont:

fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

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

peu fréquents (peuvent toucher 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 observés chez certains patients prenant Paglitaz en association avec d'autres médicaments antidiabétiques sont:

très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- diminution du taux de sucre sanguin (hypoglycémie)

fréquents (peuvent toucher 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 (peuvent toucher 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 Paglitaz

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Paglitaz

- La substance active est la pioglitazone. Chaque comprimé contient 15 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'hydroxypropylcellulose (E463), la croscarmellose sodium, le stéarate de magnésium (E572).

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

Les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, à bords biseautés et gravés '15' sur une face (diamètre 7,0 mm).

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 60, 90 et 98 comprimés sous plaquettes thermoformées. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Luxembourg/Luxemburg

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice: Information de l'utilisateur

Paglitaz 30 mg comprimés Pioglitazone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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 Paglitaz et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Paglitaz
3. Comment prendre utiliser Paglitaz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Paglitaz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Paglitaz et dans quel cas est-il utilisé

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

Paglitaz 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 devra vérifier si Paglitaz est efficace 3 à 6 mois après le début du traitement.

Paglitaz 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 Paglitaz

Ne prenez jamais Paglitaz:

- 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 vos urines que votre médecin n'a pas vérifié.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Paglitaz:

- 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

- vosre 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 Paglitaz. 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 Paglitaz, 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 Paglitaz 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 Paglitaz 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 de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Paglitaz

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

Vous pouvez généralement continuer à prendre d'autres médicaments alors que vous êtes traités avec Paglitaz. 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 Paglitaz peut être modifiée si besoin.

Paglitaz avec les aliments et les boissons

Vous pouvez prendre vos comprimés avec ou sans nourriture. Vous devez avaler votre comprimé avec un verre d'eau.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Votre médecin vous recommandera d'interrompre ce traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Paglitaz contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Paglitaz

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.

Prendre un comprimé une fois par jour. Votre médecin peut vous recommander un autre dosage si nécessaire. Informez votre médecin si vous avez l'impression que l'effet de Paglitaz est trop faible.

Quand Paglitaz 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 Paglitaz. Ceci pour vérifier que votre foie fonctionne normalement.

Si vous suivez un régime alimentaire, vous devez le poursuivre alors que vous prenez Paglitaz. Votre poids doit être surveillé à intervalles réguliers; en cas de prise de poids, informez votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

L'utilisation chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Si vous avez pris plus de comprimés de Paglitaz 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 Paglitaz

Prendre les comprimés de Paglitaz 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 de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Paglitaz

Paglitaz doit être pris tous les jours pour agir correctement. Si vous arrêtez de prendre Paglitaz, 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 (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients prenant Paglitaz 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, en particulier si vous avez plus de 65 ans, demandez immédiatement un avis médical.

Un cancer de la vessie a été peu fréquemment observé (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

chez les patients prenant Paglitaz. Les signes et les symptômes comprennent du sang dans vos urines, une douleur en urinant ou un besoin urgent d'uriner. Si vous rencontrez un de ces symptômes, consultez votre médecin dès que possible.

Un gonflement localisé (œdème) a également été observé très fréquemment chez les patients prenant Paglitaz en association avec l'insuline. Si vous présentez cet effet indésirable, consultez votre médecin immédiatement.

Des fractures osseuses ont été fréquemment rapportées (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) chez les femmes prenant Paglitaz. 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 (fréquence indéterminée) a été rapportée chez les patients prenant Paglitaz. 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 (fréquence indéterminée) chez les patients prenant Paglitaz. Si vous présentez une réaction allergique grave, incluant de l'urticaire et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez la prise de ce médicament et consultez votre médecin le plus tôt possible.

Les autres effets indésirables observés chez certains patients prenant Paglitaz sont:

fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

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

peu fréquents (peuvent toucher 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 observés chez certains patients prenant Paglitaz en association avec d'autres médicaments antidiabétiques sont:

très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- diminution du taux de sucre sanguin (hypoglycémie)

fréquents (peuvent toucher 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 (peuvent toucher 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 Paglitaz

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Paglitaz

- La substance active est la pioglitazone. Chaque comprimé contient 30 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'hydroxypropylcellulose (E463), la croscarmellose sodium, le stéarate de magnésium (E572).

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

Les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, à bords biseautés (diamètre 8,0 mm).

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 60, 90 et 98 comprimés sous plaquettes thermoformées. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB

Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB

Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.

Tel: + 44 (0)2089562310

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice: Information de l'utilisateur

Paglitaz 45 mg comprimés Pioglitazone

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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 Paglitaz et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Paglitaz
3. Comment prendre utiliser Paglitaz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Paglitaz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Paglitaz et dans quel cas est-il utilisé

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

Paglitaz 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 devra vérifier si Paglitaz est efficace 3 à 6 mois après le début du traitement.

Paglitaz 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 Paglitaz

Ne prenez jamais Paglitaz:

- 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 vos urines que votre médecin n'a pas vérifié.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Paglitaz:

- 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

- vosre médecin.
- si vous avez une maladie spéciale des yeux liée au diabète nommée œdème maculaire. (gonflement à l'arrière de l'oeil).
 - 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 Paglitaz. 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 Paglitaz, 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 Paglitaz 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 Paglitaz 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 de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et Paglitaz

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

Vous pouvez généralement continuer à prendre d'autres médicaments alors que vous êtes traités avec Paglitaz. 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 Paglitaz peut être modifiée si besoin.

Paglitaz avec les aliments et les boissons

Vous pouvez prendre vos comprimés avec ou sans nourriture. Vous devez avaler votre comprimé avec un verre d'eau.

Grossesse, allaitement et fertilité

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

Votre médecin vous recommandera d'interrompre ce traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Paglitaz contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Paglitaz

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.

Prendre un comprimé une fois par jour. Votre médecin peut vous recommander un autre dosage si nécessaire. Informez votre médecin si vous avez l'impression que l'effet de Paglitaz est trop faible.

Quand Paglitaz 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 Paglitaz. Ceci pour vérifier que votre foie fonctionne normalement.

Si vous suivez un régime alimentaire, vous devez le poursuivre alors que vous prenez Paglitaz. Votre poids doit être surveillé à intervalles réguliers; en cas de prise de poids, informez votre médecin.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

L'utilisation chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

Si vous avez pris plus de comprimés de Paglitaz 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 Paglitaz

Prendre les comprimés de Paglitaz 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 de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Paglitaz

Paglitaz doit être pris tous les jours pour agir correctement. Si vous arrêtez de prendre Paglitaz, 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 (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) chez les patients prenant Paglitaz 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, en particulier si vous avez plus de 65 ans, demandez immédiatement un avis médical.

Un cancer de la vessie a été peu fréquemment observé (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

chez les patients prenant Paglitaz. Les signes et les symptômes comprennent du sang dans vos urines, une douleur en urinant ou un besoin urgent d'uriner. Si vous rencontrez un de ces symptômes, consultez votre médecin dès que possible.

Un gonflement localisé (œdème) a également été observé très fréquemment chez les patients prenant Paglitaz en association avec l'insuline. Si vous présentez cet effet indésirable, consultez votre médecin immédiatement.

Des fractures osseuses ont été fréquemment rapportées (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) chez les femmes prenant Paglitaz. 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 (fréquence indéterminée) a été rapportée chez les patients prenant Paglitaz. 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 (fréquence indéterminée) chez les patients prenant Paglitaz. Si vous présentez une réaction allergique grave, incluant de l'urticaire et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler, arrêtez la prise de ce médicament et consultez votre médecin le plus tôt possible.

Les autres effets indésirables observés chez certains patients prenant Paglitaz sont:

fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

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

peu fréquents (peuvent toucher 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 observés chez certains patients prenant Paglitaz en association avec d'autres médicaments antidiabétiques sont:

très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- diminution du taux de sucre sanguin (hypoglycémie)

fréquents (peuvent toucher 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 (peuvent toucher 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 Paglitaz

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Paglitaz

- La substance active est la pioglitazone. Chaque comprimé contient 45 mg de pioglitazone (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont le lactose monohydraté, l'hydroxypropylcellulose (E463), la croscarmellose sodium, le stéarate de magnésium (E572).

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

Les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, à bords biseautés et gravés '45' sur une face (diamètre 10,0 mm).

Boîtes de 14, 28, 30, 56, 60, 90 et 98 comprimés sous plaquettes thermoformées. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Luxembourg/Luxemburg

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel: +31 (0)75 61 20 511

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Ce médicament n'est plus autorisé