

ACTOS® 15mg – 30 mg, comprimés.

COMPOSITION :

Actos® 15mg : 15mg de pioglitazone sous forme de chlorhydrate.

Actos® 30mg : 30mg de pioglitazone sous forme de chlorhydrate.

Excipients : chaque comprimé Actos 15 mg contient 92,87 mg de lactose monohydraté et chaque comprimé d'Actos 30 mg 76,34 mg de lactose monohydraté.

Liste des excipients : Carmellose calcique, hyprolose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Actos® 15mg : les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, convexes et marqués '15' sur une face et 'ACTOS' sur l'autre face.

Actos® 30mg : les comprimés sont blanc à blanc cassé, ronds, plats et marqués '30' sur une face et 'ACTOS' sur l'autre face.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

La pioglitazone est indiquée, dans le traitement du patient diabétique de type 2 :

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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

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

Sujet âgé :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (Voir Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisant rénal :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine > 4 ml/ min) (Voir Propriétés pharmacocinétiques). 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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'Actos 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.

Coût du traitement journalier : 0,69 € à 0,79 € (15mg) / 0,98 € à 1,16 € (30mg)

CONTRE-INDICATIONS :

La pioglitazone est contre-indiquée chez les patients ayant :

- une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients,
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (NYHA stades I à IV),
- une insuffisance hépatique.
- une acidocétose diabétique

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES 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) 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. 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 macrovasculaire 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. L'expérience étant limitée chez les patients âgés de plus de 75 ans dans cette étude, une attention particulière doit être portée à ces patients.

Surveillance de la fonction hépatique :

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

Après l'instauration du traitement par la pioglitazone, il est recommandé de contrôler les enzymes hépatiques périodiquement sur la base de l'évaluation clinique. Si le taux d'ALAT est augmenté sous traitement (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale), un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement doit être arrêté. Lorsqu'un patient a des symptômes suggérant une atteinte hépatique (nausées d'origine inexplicée, 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 traitement 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 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 fractures chez les femmes traitées par la pioglitazone et de 1,1 fractures chez les femmes traitées par un comparateur. Dans cette analyse, la différence de risque de fracture pour les femmes sous pioglitazone est donc de 0,8 fracture pour 100 patient-années en plus.

Dans l'étude PROactive, étude de morbi-mortalité cardiovasculaire menée sur 3,5 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%).

Le risque de fracture doit être pris en considération lors de la prise en charge au long cours des

femmes traitées 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 Fécondité, Grossesse et Allaitement).

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

En raison de la présence de lactose monohydraté, les comprimés d'ACTOS ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION :

Des études d'interaction ont montré que la pioglitazone ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la digoxine, de la warfarine, de la phenprocoumone et de la metformine.

L'administration concomitante de la pioglitazone et de sulfamides hypoglycémifiants ne semble pas modifier la pharmacocinétique des sulfamides hypoglycémifiants. 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 d'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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

FECONDITE, 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'hyperinsulinémie 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.

Fécondité :

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.

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES

Actos 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 de machines.

EFFETS INDESIRABLES

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 $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$ et $< 1/100$; rare $\geq 1/10000$ et $< 1/1000$; très rare $< 1/10000$; 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.

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono- thérapie	Association			
		avec met- formine	avec sulfamide hypo- glycemiant	avec metformine et sulfamide hypo- glycemiant	avec insuline
Infections et infestations					
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			
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

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables de la pioglitazone selon le traitement administré				
	Mono- thérapie	Association			
		avec met- formine	avec sulfamide hypo- glycemiant	avec metformine et sulfamide hypo- glycemiant	avec insuline
Affections oculaires					
troubles visuels ¹	fréquent	fréquent	peu fréquent		
oedème maculaire ²	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée	fréquence indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe					
vertiges			peu fréquent		
Affections cardiaques					
insuffisance cardiaque ³					fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
dyspnée					fréquent
Affections gastro-intestinales					
flatulence		peu fréquent	fréquent		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
sudation			peu fréquent		
Affections musculo-squelettiques et systémiques					
fracture ⁴	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent	fréquent
arthralgie		fréquent		fréquent	fréquent
mal de dos					fréquent

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

¹Des 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 hypoglycémiant.

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

³Dans les essais cliniques contrôlés, l'incidence des insuffisances cardiaques rapportées avec la pioglitazone était similaire à celle des groupes placebo, metformine et sulfamides hypoglycémiant, 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 macrovasculaire 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. De rares cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés depuis la commercialisation de la pioglitazone, mais plus fréquemment quand la pioglitazone était utilisée en association avec l'insuline ou chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

⁴Des 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 %).

⁵Lors d'essais cliniques contrôlés et comparatifs avec la pioglitazone administrée en monothérapie, la prise de poids moyenne était de 2 à 3kg 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 1,5kg et, dans le cas de l'association avec les sulfamides hypoglycémiant, de 2,8kg. Dans les groupes comparateurs, l'addition de sulfamide hypoglycémiant à la metformine aboutissait à une prise de poids moyenne de 1,3kg et l'addition de metformine à un sulfamide hypoglycémiant à une perte de poids moyenne de 1,0kg.

⁶Dans les études cliniques avec la pioglitazone, l'incidence d'une augmentation des ALAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale était équivalente à celle du placebo mais inférieure à celle observée dans les groupes comparateurs metformine ou sulfamides hypoglycémiant. Le niveau moyen des enzymes hépatiques a été réduit lors du traitement par la pioglitazone. De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et de dysfonctionnement hépato-cellulaire 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.

SURDOSAGE

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

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

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

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique: médicaments antidiabétiques ; hypoglycémiant, hors insuline

Code ATC: A10BG03.

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

Le contrôle de la glycémie à jeun et post-prandiale 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 post-prandiales. 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 (45mg 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'hypertriglycéridémie post-prandiale, 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 macrovasculaire 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 Actos 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.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

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 P4502C8, 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 P4502C8) 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 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)

Elimination:

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

Sujets âgés :

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

Insuffisant rénal :

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

Insuffisant hépatique :

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

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE :

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

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

La formation et la présence de calculs urinaires avec pour conséquence une irritation et une hyperplasie ont été définies comme le mécanisme de base de la réponse tumorigène observée chez le rat mâle. Une étude de mécanisme de 24 mois chez le rat mâle a montré que l'administration de pioglitazone provoquait une augmentation de l'incidence des modifications hyperplasiques de la vessie. Une acidification des aliments a diminué significativement l'incidence des tumeurs sans toutefois la supprimer. La présence de microcristaux a exacerbé la réponse hyperplasique mais elle n'était pas considérée comme la cause première des modifications hyperplasiques. La pertinence chez l'homme de ces résultats tumorigènes chez le rat mâle ne peut être exclue.

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

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

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

CONSERVATION

3 ans.

Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

Actos® 15mg : EU/1/00/150/001 : boîte de 28 comprimés

EU/1/00/150/017 : boîte de 84 comprimés

Actos® 30mg : EU/1/00/150/004 : boîte de 28 comprimés

EU/1/00/150/020 : boîte de 84 comprimés

AMM : Actos® 15mg : 355 632.4 (CIP 13 : 3400935563248) boîte de 28 comprimés, sous plaquettes thermoformées Alu/Alu ; 371 688 0 (CIP 13 :3400937168809) boîte de 84 comprimés, sous plaquettes thermoformées Alu/Alu ; Actos® 30mg : 355 635.3 (CIP 13 : 3400935563538) boîte de 28 comprimés, sous plaquettes thermoformées Alu/Alu ; 371 691 1 (CIP 13 : 34009 371 691 1 0) : boîte de 84 comprimés, sous plaquettes thermoformées Alu/Alu.

PRIX PUBLIC TTC : Actos® 15mg : 22,17 €, boîte de 28 comprimés ; 57,79 € bâte de 84 comprimés.

Actos® 30mg : 32,41 € boîte de 28 comprimés ; 82,70 € bote de 84 comprimés.

Agréé collect et remb Séc soc à 65%.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Liste I

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd

61 Aldwych

London

WC2B 4AE

Royaume-Uni

REPRESENTANT LOCAL

Laboratoires TAKEDA

11-15, quai de Dion-Bouton

92816 PUTEAUX CEDEX

tél : 01 46 25 16 16

fax : 01 46 97 00 11

Information médicale et pharmacovigilance :

Tél : 01 46 25 12 00

DATE APPROBATION/REVISION : Août 2010

NUMERO DE VERSION : 2010 08-MLLC V05

« Les Laboratoires TAKEDA disposent d'une base de données destinée à optimiser l'information qui vous est délivrée et la visite médicale. Les informations traitées sont réservées à l'usage des Laboratoires TAKEDA et de ses prestataires de service, le cas échéant. En application des dispositions des articles 39 et suivants de la loi « informatique et liberté » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable des Laboratoires Takeda. Vous pouvez également pour des motifs légitimes, vous opposer aux traitements des données vous concernant.

Déposer vos suggestions sur la qualité de la visite médicale Takeda sur : contact_qualite@labo-Takeda.fr »