

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AVANDAMET**[®]

maléate de rosiglitazone / chlorhydrate de metformine

Comprimés de 1 mg/500 mg

1 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 500 mg de chlorhydrate de metformine

Comprimés de 2 mg/500 mg

2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 500 mg de chlorhydrate de metformine

Comprimés de 4 mg/500 mg

4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 500 mg de chlorhydrate de metformine

Comprimés de 2 mg/1000 mg

2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine

Comprimés de 4 mg/1000 mg

4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine

Antidiabétique

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision :

5 mars 2012

Numéro de contrôle :

©2012 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

AVANDAMET[®] est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

AVANDIA[®] est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

GLUCOPHAGE[®] est une marque déposée de MERCK SANTÉ

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE	27
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	44
TOXICOLOGIE	45
REFERENCES	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	55

Pr AVANDAMET®

maléate de rosiglitazone/chlorhydrate de metformine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Nota : Pour de plus amples renseignements sur la rosiglitazone et la metformine, veuillez consulter les monographies respectives des produits.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 4 mg/500 mg, 2 mg/1000 mg et 4 mg/1000 mg.	Monohydrate de lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AVANDAMET® (maléate de rosiglitazone/chlorhydrate de metformine) est indiqué comme traitement d'appoint à la diète et à l'exercice pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients atteints du diabète de type 2 chez lesquels tous les autres antidiabétiques oraux, administrés en monothérapie ou en association, ne permettent pas d'équilibrer adéquatement la glycémie ou ne conviennent pas en raison de contre-indications ou d'intolérance (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, l'encadré sur les mises en garde et précautions importantes et la section Cardiovasculaire**).

Avant de prescrire AVANDAMET®, les médecins doivent :

- Consigner l'admissibilité des patients répondant aux critères susmentionnés;
- Renseigner chaque patient sur les risques et les bienfaits d'AVANDAMET®, y compris les risques cardiovasculaires; et
- Obtenir le consentement écrit du patient à prendre le médicament.

La restriction calorique, la perte de poids et l'exercice augmentent la sensibilité à l'insuline et sont essentiels à la prise en charge du sujet diabétique. Ces mesures sont importantes non seulement dans le traitement primaire du diabète de type 2, mais aussi pour maintenir l'efficacité de la pharmacothérapie. Avant d'instaurer le traitement par AVANDAMET®, il faut rechercher les causes secondaires possibles du déséquilibre glycémique (p. ex. infection) et les corriger.

Gériatrie (\geq 65 ans) :

Maléate de rosiglitazone

L'expérience et les données découlant d'études cliniques laissent supposer que l'administration de maléate de rosiglitazone à la population gériatrique pourrait être associée à des différences sur le plan de l'innocuité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Chlorhydrate de metformine

Des données limitées provenant d'études contrôlées de la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine chez des personnes âgées en bonne santé laissent supposer que sa clairance plasmatique totale est moins élevée, que sa demi-vie est prolongée et que sa C_{max} est augmentée comparativement à celles de jeunes sujets bien portants. Selon ces données, il semble que le changement des paramètres pharmacocinétiques de la metformine avec l'âge s'explique principalement par une altération de la fonction rénale. Le traitement par la metformine et, par conséquent, par AVANDAMET[®] ne devrait pas être entrepris chez des patients de 80 ans ou plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas diminuée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de la rosiglitazone et de la metformine n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. En outre, les thiazolidinediones favorisent la maturation des préadipocytes et ont été associées à une prise de poids. Par conséquent, AVANDAMET[®] n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

AVANDAMET[®] est contre-indiqué dans les cas suivants :

- les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe I à IV de la New York Heart Association (NYHA);
- les patients présentant une atteinte rénale ou chez lesquels la fonction rénale est inconnue, les patients présentant une créatininémie au-delà de la limite supérieure de la normale et les patients présentant une néphropathie ou une dysfonction rénale (p. ex., évoquées par une créatininémie $\geq 136 \mu\text{mol/L}$ [hommes] ou $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ [femmes] ou encore une clairance anormale de la créatinine) ($< 60 \text{ mL/min}$) qui peuvent résulter d'affections telles que le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus du myocarde aigu et la septicémie (voir également MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS);
- les patients présentant une hypersensibilité connue à ce produit (maléate de rosiglitazone ou chlorhydrate de metformine) ou à l'un de ses composants;

- les patients présentant une acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris acidocétose diabétique, avec ou sans coma, ou encore des antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique devrait être traitée par l'insuline;
- les patients ayant des antécédents d'acidose lactique, sans égard aux facteurs déclenchants;
- les patients présentant une dysfonction hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- les patients atteints de diabète de type 1;
- les patientes enceintes. L'administration d'insuline est recommandée durant la grossesse pour maîtriser les taux de glycémie. Il ne faut cependant pas administrer des antidiabétiques oraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes);
- les femmes qui allaitent;
- les cas de consommation excessive d'alcool ou d'intoxication alcoolique aiguë ou chronique;
- les cas de collapsus cardiovasculaire et affections associées à une hypoxémie, comme l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie;
- la présence de facteurs de stress, tels qu'une infection sévère, un traumatisme ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération;
- les cas de déshydratation sévère.

Il est conseillé d'interrompre temporairement le traitement par AVANDAMET[®] chez les patients subissant des examens radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés parce que ces substances peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La rosiglitazone, comme les autres thiazolidinediones, peut entraîner la rétention de liquide et l'insuffisance cardiaque congestive (voir la section **Cardiovasculaire** ci-dessous).
- La rosiglitazone peut être associée à un risque accru d'ischémie cardiaque. **La prise d'AVANDAMET[®] n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique, particulièrement ceux qui présentent des symptômes d'ischémie myocardique** (voir la section **Cardiovasculaire** ci-dessous).
- AVANDAMET[®] ne devrait être pris que lorsque tous les autres antidiabétiques, oraux administrés en monothérapie ou en association, ne permettent pas d'équilibrer adéquatement la glycémie ou ne conviennent pas en raison de contre-indications ou d'intolérance (voir la section **Cardiovasculaire** ci-dessous).

Généralités

AVANDAMET[®]

Administration avec d'autres médicaments : Pour des raisons d'innocuité, l'administration d'AVANDAMET[®] en association avec l'insuline n'est pas indiquée (voir ESSAIS CLINIQUES).

L'emploi d'AVANDAMET[®] en association avec une sulfonylurée (trithérapie) n'est pas indiqué. Une hausse d'événements liés à la rétention de liquide (y compris l'insuffisance cardiaque congestive) a été signalée chez des patients recevant la rosiglitazone en association avec la metformine ET une sulfonylurée.

Une surveillance étroite de l'équilibre glycémique et un ajustement posologique de la rosiglitazone ou de la metformine peut s'avérer nécessaire lorsque AVANDAMET[®] est administré en concomitance avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C8 ou des agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire au niveau du rein (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Maléate de rosiglitazone

La rosiglitazone agit uniquement en présence d'insuline endogène en raison de son mode d'action. Par conséquent, AVANDAMET[®] ne doit pas être utilisé pour traiter le diabète de type 1.

Chlorhydrate de metformine

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés (p. ex., urographie i.v., cholangiographie i.v., angiographie et tomодensitométrie avec produits de contraste) : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner un dysfonctionnement rénal aigu et a été associée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir CONTRE-INDICATIONS). Par conséquent, il faut suspendre temporairement l'administration d'AVANDAMET[®] au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Modification de l'état clinique du patient dont le diabète était auparavant équilibré : En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré grâce à la prise d'AVANDAMET[®], il faut rechercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes et des cétones sériques, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre immédiatement l'administration d'AVANDAMET[®] et appliquer les mesures de soutien appropriées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique).

Cardiovasculaire

Maléate de rosiglitazone

La rosiglitazone peut entraîner la rétention de liquide, l'insuffisance cardiaque congestive et peut être associée à un risque accru d'ischémie cardiaque. Certaines études ont rapporté un risque cardiovasculaire accru associé à la rosiglitazone par rapport à la pioglitazone, un autre membre de la classe des thiazolidinediones. **AVANDAMET[®] ne devrait être pris que lorsque tous les autres antidiabétiques oraux, administrés en monothérapie ou en association, ne permettent pas d'équilibrer adéquatement la glycémie ou ne conviennent pas en raison de contre-indications ou d'intolérance.**

Insuffisance cardiaque congestive : Les thiazolidinediones, comme la rosiglitazone, administrées en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques, peuvent provoquer la rétention de liquide, ce qui peut exacerber ou entraîner une insuffisance cardiaque congestive. La rétention de liquide pourrait, bien que très rarement, donner lieu à un gain de poids rapide et excessif. Tous les patients devraient être surveillés pour tout signe ou symptôme d'effets indésirables associés à la rétention de liquide et à l'insuffisance cardiaque (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Une hausse d'événements liés à la rétention de liquide (y compris l'insuffisance cardiaque congestive) a été signalée chez des patients recevant la rosiglitazone en association avec la metformine et une sulfonylurée. Cette trithérapie n'est pas une indication approuvée.

Le traitement par thiazolidinedione a été associé à des cas d'insuffisance cardiaque congestive, dont certains ont été difficiles à traiter à moins d'arrêter la médication. Il est conseillé d'arrêter le traitement par AVANDAMET[®] en présence de toute détérioration de l'état cardiaque.

AVANDAMET[®] est contre-indiqué en présence d'une insuffisance cardiaque de classe I, II, III ou IV de la NYHA. Les sujets présentant une insuffisance cardiaque grave de classe III ou IV selon la NYHA n'ont pas été étudiés lors des essais cliniques.

Des cas d'œdème et d'insuffisance cardiaque ont été signalés plus fréquemment chez les patients âgés prenant de la rosiglitazone. La prudence est de rigueur chez les patients de plus de 75 ans en raison de l'expérience clinique limitée chez ce groupe de patients.

Cardiopathie ischémique : Dans le cadre d'une analyse rétrospective de données regroupées issues d'essais cliniques ($n = 14\ 237$) réunissant des patients sous traitement d'association avec l'insuline et des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe I ou II selon la NYHA, l'incidence globale d'événements typiquement associés à l'ischémie cardiaque était plus élevée pour les schémas thérapeutiques contenant la rosiglitazone, 2,00 % par rapport aux agents de référence, 1,53 % [rapport des risques instantanés de 1,30 (intervalle de confiance à 95 % de 1,004 à 1,69)].

Dans une analyse par sous-groupes portant sur ces données, le risque était encore plus élevé chez les patients recevant des dérivés nitrés, environ deux fois les effets observés chez les patients recevant la rosiglitazone par rapport aux agents de référence. **La prise d'AVANDAMET[®] n'est donc pas recommandée chez les patients traités par des dérivés nitrés.**

Dans le cadre d'une méta-analyse de 52 essais cliniques contrôlés, menés à double insu avec répartition aléatoire (durée moyenne de 6 mois) ($n = 16\ 995$), des hausses statistiquement significatives des cas d'infarctus myocardique (rapport de cotes = 1,80; IC à 95 % [1,03 à 3,25]), des cas d'ischémie myocardique graves (rapport de cotes = 1,46; IC à 95 % [1,06 à 2,03]) et du total des cas d'ischémie myocardique (rapport de cotes = 1,34; IC à 95 % [1,07 à 1,70]) ont été observées. Une hausse quasi significative sur le plan statistique a été démontrée dans le cas des événements cardiovasculaires majeurs (ÉCM) (rapport de cotes = 1,44; IC à 95 % [0,95 à 2,20]). Des hausses n'étant pas statistiquement significatives ont également été observées pour les décès d'origine cardiovasculaire (rapport de cotes = 1,46; IC à 95 % [0,60 à 3,77]) et pour les décès toutes causes confondues (rapport de cotes = 1,38; IC à 95 % [0,72 à 2,72]). Les rapports de cotes pour l'insuffisance cardiaque congestive et l'accident vasculaire cérébral étaient de 1,93; IC à 95 % [1,30 à 2,93] et de 0,86; IC à 95 % [0,40 à 1,83], respectivement.

Patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique : Les données découlant d'essais cliniques menés chez des patients atteints d'une cardiopathie ischémique sont limitées. Dans un sous-groupe de sujets sous rosiglitazone ayant des antécédents de cardiopathie ischémique et ayant participé à un essai d'envergure sur les issues cardiovasculaires (383 patients sur 2220), on a relevé une hausse non significative du paramètre principal de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour raison cardiovasculaire (rapport des risques instantanés de 1,26; IC à 95 % [0,95 à 1,68]). **La prise d'AVANDAMET[®] n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique, particulièrement ceux qui présentent des symptômes d'ischémie myocardique.**

Œdème : AVANDAMET[®] doit être utilisé avec prudence en présence d'œdème. Chez les sujets volontaires sains qui ont reçu la rosiglitazone à raison de 8 mg une fois par jour en monothérapie pendant 8 semaines, il y a eu une augmentation statistiquement significative du volume plasmatique médian (1,8 mL/kg) par rapport au placebo. Au cours des essais cliniques contrôlés auprès de diabétiques de type 2, la fréquence d'œdème léger à modéré a été plus élevée chez les sujets traités par la rosiglitazone et pourrait être liée à la dose (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Pour des renseignements sur l'œdème maculaire, voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie.

Des cas d'œdème et d'insuffisance cardiaque ont été signalés plus fréquemment chez les patients âgés prenant de la rosiglitazone. La prudence est de rigueur chez les patients de plus de 75 ans en raison de l'expérience clinique limitée chez ce groupe de patients.

Chlorhydrate de metformine

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) de toutes causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été associés à l'acidose lactique et peuvent entraîner une urémie prénale. En présence de tels états, il faut interrompre immédiatement l'administration d'AVANDAMET[®].

Endocrinien/métabolisme

AVANDAMET[®]

Perte de l'équilibre glycémique : Une perte temporaire de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez le patient dont le diabète était équilibré grâce à un traitement antidiabétique. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire de suspendre la prise d'AVANDAMET[®] pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi d'AVANDAMET[®] une fois l'épisode aigu terminé.

Maléate de rosiglitazone

Gain de poids : On a observé des cas de gain pondéral lié à la dose tant chez les patients recevant la rosiglitazone seule que chez ceux qui la recevaient en association avec d'autres hypoglycémifiants. Il faut réévaluer le traitement dans le cas d'un gain de poids excessif (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES).

Chlorhydrate de metformine

Acidose lactique : L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut survenir à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par AVANDAMET[®]; cette complication, lorsqu'elle survient, entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'états physiopathologiques, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se caractérise par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (plus de 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients qui reçoivent de la metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients). Les cas rapportés ont principalement touché des diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale pendant le traitement. Il ne faut pas entreprendre un traitement par AVANDAMET[®] chez les patients de 80 ans et plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas diminuée, étant donné que ces patients sont plus susceptibles de souffrir d'acidose lactique. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit AVANDAMET[®], ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la plus petite dose efficace du médicament.

De plus, il faut interrompre sans délai l'administration d'AVANDAMET[®] en présence de toute affection associée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à un sepsis. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer AVANDAMET[®] en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire évocateurs d'une telle affection.

Il faut conseiller au patient qui reçoit AVANDAMET[®] d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate.

Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, des myalgies, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être associée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies réfractaires. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient devrait être averti qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes (voir Généralités). Il faut arrêter l'administration d'AVANDAMET[®] jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes sériques, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose d'AVANDAMET[®] administrée, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au médicament une fois la glycémie du patient équilibrée. L'apparition plus tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. Chez le patient qui reçoit AVANDAMET[®], la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de l'écart normal, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, notamment au mauvais contrôle du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut sans tarder interrompre la prise d'AVANDAMET[®] et appliquer les mesures de soutien générales en présence d'acidose lactique. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée. Cette démarche permet souvent de faire renverser rapidement les symptômes et d'obtenir un rétablissement rapide (voir Cardiovasculaire, Rénal, Hépatique et CONTRE-INDICATIONS).

En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration d'AVANDAMET[®] immédiatement.

Concentrations de vitamine B₁₂ : Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique ont été signalés chez certains patients prenant de la metformine. Par conséquent, le dosage sérique de ces deux substances est conseillé, au moins tous les un à deux ans chez le patient qui reçoit AVANDAMET[®] pendant une longue période.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 28 semaines, on a observé une diminution sous la normale de la concentration de vitamine B₁₂ sérique, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui recevaient le chlorhydrate de metformine, sans relever d'autres manifestations cliniques. Cependant, une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est très rarement associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend AVANDAMET® (voir Surveillance et épreuves de laboratoire). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal l'une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale.

Hypoglycémie : Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend de la metformine seule dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport calorique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément un autre hypoglycémiant (comme les sulfonurées) ou de l'alcool. Le patient âgé, affaibli ou mal nourri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets hypoglycémiant. Il peut être difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées et celles qui prennent des bêtabloquants.

Hématologique

Maléate de rosiglitazone

Dans les essais contrôlés, on a relevé des baisses du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite reliées à la dose. Les réductions (≤ 11 g/L pour l'hémoglobine et $\leq 0,034$ pour l'hématocrite) étaient faibles pour la rosiglitazone seule et pour la rosiglitazone associée à d'autres hypoglycémiant. Les modifications sont survenues principalement au cours des trois premiers mois de traitement ou à la suite d'une hausse de la dose de rosiglitazone et sont demeurées relativement constantes par la suite. Ces réductions sont peut-être en rapport avec l'augmentation du volume plasmatique observée durant le traitement par la rosiglitazone et n'ont été associées à aucun effet hématologique d'importance clinique (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biologiques anormaux). Les sujets qui avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 110 g/L (hommes) ou à 100 g/L (femmes) ont été exclus des essais cliniques.

Hépatique

Maléate de rosiglitazone

Le traitement par AVANDAMET® ne devrait pas être amorcé si le sujet a un taux d'enzymes hépatiques élevé au départ (ALT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale).

On a signalé de rares cas de lésions hépatocellulaires sévères avec les thiazolidinediones.

Dans la période écoulée depuis la mise en marché de la rosiglitazone, des cas d'hépatite et d'élévation des enzymes hépatiques d'au moins le triple de la limite supérieure de la normale ont été signalés. Très rarement, ces cas ont pris la forme d'une insuffisance hépatique avec ou sans décès, bien que la causalité n'ait pas été établie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Les taux d'enzymes hépatiques doivent être déterminés avant la mise en route du traitement par AVANDAMET[®] chez tous les patients, puis périodiquement selon le jugement clinique du professionnel de la santé. En présence d'une légère élévation des enzymes hépatiques (ALT \leq 2,5 fois la limite supérieure de la normale) au début du traitement ou en cours de traitement par AVANDAMET[®], on évaluera le sujet afin de déterminer la cause de cette augmentation.

L'instauration ou la poursuite du traitement par AVANDAMET[®] chez les sujets qui présentent une légère hausse des enzymes hépatiques se fera avec prudence et comprendra un suivi clinique étroit, notamment des dosages plus fréquents, afin de déterminer si les hausses ont disparu ou se sont aggravées. Si, à n'importe quel moment, le taux d'ALT dépasse le triple de la limite supérieure de la normale, on répétera le dosage le plus tôt possible. S'il demeure au-dessus du triple de la limite supérieure de la normale, il faut cesser le traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Si un patient manifeste des symptômes inexplicables évoquant une dysfonction hépatique, notamment des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la fatigue, une anorexie ou une urine foncée, on doit vérifier ses taux d'enzymes hépatiques. En cas d'ictère, il faut cesser le traitement. De plus, en présence d'hépatopathie ou de dysfonction hépatique d'importance suffisante pour prédisposer à l'acidose lactique, le traitement par AVANDAMET[®] doit être interrompu.

Chlorhydrate de metformine

Altération de la fonction hépatique : Comme une altération de la fonction hépatique a été associée à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer AVANDAMET[®] en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Appareil locomoteur

Maléate de rosiglitazone

Dans la période écoulée depuis la commercialisation du produit, on a fait état de très rares cas d'élévation du taux de créatine kinase, de myalgie et de rhabdomyolyse suite à l'emploi de la rosiglitazone.

Fractures : Des études au long cours ont montré une fréquence accrue de fractures chez des patients prenant de la rosiglitazone. Chez les femmes, cette fréquence accrue a été observée après la première année de traitement et a persisté tout au long du traitement prolongé. La majorité des fractures sont survenues au niveau des membres supérieurs et des extrémités des membres inférieurs (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le risque de fracture doit être pris en considération dans les soins prodigués à tous les patients traités par la rosiglitazone.

Des cas de diminution de la densité minérale des os de la hanche et des vertèbres ont été signalés chez les hommes et les femmes prenant de la rosiglitazone dans le cadre d'études épidémiologiques et d'essais cliniques à répartition aléatoire.

Ophthalmologique

Maléate de rosiglitazone

Des cas de survenue ou d'aggravation d'un œdème maculaire accompagné d'une baisse de l'acuité visuelle ont rarement été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance d'AVANDAMET[®]. Dans certains cas, les troubles visuels se sont résorbés ou améliorés suivant l'arrêt du traitement par AVANDAMET[®]. Les médecins devraient envisager la possibilité d'un œdème maculaire lorsqu'un patient fait état d'une baisse de son acuité visuelle (voir Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Considérations périopératoires

Chlorhydrate de metformine

Interventions chirurgicales : L'emploi d'AVANDAMET[®] doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions légères n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre l'emploi d'AVANDAMET[®] deux jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient ait recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement des reins ait été vérifié.

Rénal

Chlorhydrate de metformine

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine : Il faut user de prudence si l'on emploie en concomitance des médicaments pouvant modifier la fonction rénale, entraîner une altération notable des paramètres hémodynamiques ou encore nuire à l'élimination de la metformine, tels que les agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire au niveau du rein (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction sexuelle/reproduction

Maléate de rosiglitazone

Ovulation : À l'instar d'autres thiazolidinediones, la rosiglitazone peut provoquer le retour de l'ovulation chez les femmes anovulatoires préménopausées qui présentent une insulino-résistance (p. ex., en cas de polykystose ovarienne). **Par suite de l'augmentation de leur insulinosensibilité, ces femmes risquent de tomber enceintes si elles n'utilisent pas une méthode contraceptive efficace.**

Bien que des déséquilibres hormonaux aient été observés durant les études précliniques (voir TOXICOLOGIE, Cancérogenèse, Mutagenèse, Altération de la fertilité), aucune manifestation indésirable importante associée à des troubles menstruels n'a été observée chez les femmes qui ont participé aux études cliniques, y compris les femmes préménopausées. Advenant une anomalie menstruelle imprévue, il y aurait lieu d'évaluer s'il y a des avantages à poursuivre le traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes : La prise d'AVANDAMET[®] par les femmes enceintes n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée. On a rapporté que la rosiglitazone traverse le placenta humain et peut être décelée dans le tissu fœtal. Par conséquent, l'emploi d'AVANDAMET[®] chez les femmes enceintes est contre-indiqué chez ces patientes. Dans l'état actuel des connaissances, il semble qu'un taux anormal de glucose sanguin durant la grossesse soit associé à une incidence accrue de malformations congénitales et à une augmentation de la morbidité et de la mortalité néonatale. C'est pourquoi la plupart des experts recommandent d'utiliser l'insulinothérapie durant la grossesse. La rosiglitazone n'a pas eu d'effet tératogène dans les études animales, mais le traitement vers le milieu ou la fin de la gestation a été associé à une mortalité fœtale et à un retard de croissance chez le rat et le lapin à des doses systémiques 19 et 73 fois respectivement plus élevées que les doses utilisées en clinique (voir TOXICOLOGIE, Effets tératogènes).

Travail et accouchement : On ne connaît pas l'effet d'AVANDAMET[®] ou de ses constituants sur le travail et l'accouchement chez l'humain.

Femmes qui allaitent : Aucune étude n'a été effectuée avec l'association des constituants d'AVANDAMET[®]. Dans les études menées sur les constituants pris seuls, des substances apparentées à la rosiglitazone ainsi que de la metformine ont été décelées dans le lait de rates en lactation. On ignore si la rosiglitazone ou la metformine passent dans le lait humain. Comme c'est le cas pour de nombreux médicaments, on évitera d'administrer AVANDAMET[®] aux femmes qui allaitent. Si l'administration d'AVANDAMET[®] est interrompue et si le régime alimentaire seul est insuffisant pour équilibrer la glycémie, une insulinothérapie devrait être envisagée.

Pédiatrie (< 18 ans) : Comme on ne dispose d'aucune donnée sur son emploi chez les personnes de moins de 18 ans, AVANDAMET[®] n'est pas indiqué chez ces patients. Les thiazolidinediones favorisent la maturation des préadipocytes et ont été associées à une prise de poids. L'obésité est un grave problème chez les adolescents atteints du diabète de type 2.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Maléate de rosiglitazone

L'expérience et les données découlant d'études cliniques laissent supposer que l'administration de maléate de rosiglitazone à la population gériatrique pourrait être associée à des différences sur le plan de l'innocuité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Chlorhydrate de metformine

Une partie substantielle de la dose de metformine administrée est excrétée par le rein et, parce que le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, AVANDAMET® devrait être utilisé seulement chez des patients dont la fonction rénale est normale (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Parce que le vieillissement est associé à une baisse de la fonction rénale, AVANDAMET® devrait être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés. Il faut choisir la dose avec soin et vérifier régulièrement et soigneusement la fonction rénale. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale d'AVANDAMET® au patient âgé (voir MISES EN GARDE, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des évaluations périodiques de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c} sont recommandées pour surveiller la réponse au traitement.

Il est conseillé de doser les enzymes hépatiques chez tous les sujets avant le début du traitement par AVANDAMET® et périodiquement par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique).

La surveillance des paramètres hématologiques (p. ex., concentration d'hémoglobine, hématoците et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être effectuée au départ puis périodiquement par la suite, au moins une fois par année. L'anémie mégalo-blastique est rarement associée à l'emploi de la metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Surveillance de la fonction rénale : Une partie substantielle de la dose de metformine administrée étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de l'écart normal pour son âge ne devrait pas recevoir AVANDAMET® (voir Système endocrinien et métabolisme, Gériatrie (≥ 65 ans) et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Avant d'entreprendre le traitement par AVANDAMET®, puis tous les six mois par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale. Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'une dysfonction rénale, et le traitement doit être interrompu en présence de signes d'atteinte rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Maléate de rosiglitazone

Dans le cadre d'essais cliniques, les cas d'anémie et d'œdème étaient généralement liés à la dose, de gravité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par la rosiglitazone.

Au cours des essais cliniques, l'incidence d'œdème était de 4,8 % chez les sujets prenant la rosiglitazone en monothérapie, de 1,3 % chez les sujets recevant le placebo, de 2,2 % chez les sujets traités par la metformine en monothérapie et de 4,4 % chez ceux qui recevaient la rosiglitazone en association avec des doses maximales de metformine. Un traitement a été nécessaire chez 1,2 % des sujets sous rosiglitazone en monothérapie qui ont présenté un œdème. Cette manifestation indésirable a rarement mené au retrait de l'étude. Dans ces essais cliniques, peu de sujets (1,0 %) étaient inscrits en présence d'insuffisance cardiaque congestive (classe I/II de la NYHA). Des cas d'œdème ont été plus fréquemment observés lorsque la rosiglitazone a été administrée en association avec l'insuline (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et ESSAIS CLINIQUES).

Dans les études à double insu où on a administré la rosiglitazone à des patients pendant une période allant jusqu'à un an, de graves cas de cardiopathie ischémique ont été signalés chez 1,3 % des patients prenant le maléate de rosiglitazone comparativement à 0,5 % de ceux qui recevaient le placebo, à 1,3 % de ceux sous metformine et à 1,2 % de ceux qui recevaient la rosiglitazone en association avec des doses maximales de metformine.

Dans le cadre d'une analyse rétrospective de données regroupées issues d'essais cliniques réunissant des patients sous traitement d'association avec l'insuline et des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe I ou II selon la NYHA, l'incidence globale d'événements typiquement associés à l'ischémie cardiaque était plus élevée pour les schémas thérapeutiques contenant AVANDIA[®], 2,00 % par rapport aux agents de référence, 1,53 % [rapport des risques instantanés de 1,30 (intervalle de confiance à 95 % de 1,004 à 1,69)].

Dans une analyse par sous-groupes portant sur ces données, le risque était encore plus élevé chez les patients recevant des dérivés nitrés, environ deux fois les effets observés chez les patients recevant la rosiglitazone par rapport aux agents de référence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Maléate de rosiglitazone, Cardiopathie ischémique).

Dans le cadre d'une méta-analyse de 52 essais cliniques contrôlés, menés à double insu avec répartition aléatoire (durée moyenne de 6 mois) ($n = 16\,995$), des hausses statistiquement significatives des cas d'infarctus myocardique (rapport de cotes = 1,80; IC à 95 % [1,03 à 3,25]), des cas d'ischémie myocardique graves (rapport de cotes = 1,46; IC à 95 % [1,06 à 2,03]) et du total des cas d'ischémie myocardique (rapport de cotes = 1,34; IC à 95 % [1,07 à 1,70]) ont été observées. Une hausse quasi significative sur le plan statistique a été démontrée dans le cas des événements cardiovasculaires majeurs (ÉCM) (rapport de cotes = 1,44; IC à 95 % [0,95 à 2,20]). Des hausses n'étant pas statistiquement significatives ont également été observées pour les décès d'origine cardiovasculaire (rapport de cotes = 1,46; IC à 95 % [0,60 à 3,77]) et pour les décès toutes causes confondues (rapport de cotes = 1,38; IC à 95 % [0,72 à 2,72]). Les rapports de cotes pour l'insuffisance cardiaque congestive et l'accident vasculaire cérébral étaient de 1,93; IC à 95 % [1,30 à 2,93] et de 0,86; IC à 95 % [0,40 à 1,83], respectivement.

Dans un sous-groupe de sujets sous rosiglitazone ayant des antécédents de cardiopathie ischémique et ayant participé à un essai d'envergure sur les issues cardiovasculaires (383 patients sur 2220), on a relevé une hausse non significative du paramètre principal de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour raison cardiovasculaire (rapport des risques instantanés de 1,26; IC à 95 %

[0,95 à 1,68]) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Maléate de rosiglitazone, Cardiopathie ischémique, Patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique).

Lors des essais cliniques, on a observé des cas de gain pondéral lié à la dose tant chez les patients recevant la rosiglitazone seule que chez ceux qui la recevaient en association avec d'autres hypoglycémisants (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'hypoglycémie était généralement légère à modérée et était liée à la dose lorsque la rosiglitazone était administrée en association avec la metformine. Les patients sous rosiglitazone en association avec des hypoglycémisants oraux pourraient être à risque d'hypoglycémie, une réduction de la dose de la rosiglitazone pourrait donc s'avérer nécessaire.

Dans des essais à double insu, des cas d'anémie ont été signalés par 1,9 % des patients sous rosiglitazone en monothérapie comparativement à 0,7 % dans le groupe placebo, 2,2 % pour la metformine et 7,1 % pour la rosiglitazone en association avec des doses maximales de metformine. Un traitement a dû être instauré pour la correction de l'anémie chez 0,3 % des sujets. Cette manifestation indésirable a rarement mené au retrait du patient de l'étude. Des taux d'hémoglobine ou d'hématocrite préthérapeutiques plus faibles chez les patients inscrits dans des essais cliniques sur l'association avec la metformine pourraient avoir contribué au taux supérieur de rapports d'anémie dans ces études (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biologiques anormaux).

Une constipation de nature généralement légère à modérée a été observée au cours des essais cliniques menés sur la rosiglitazone en association avec la metformine.

Des études au long cours ont montré une fréquence accrue de fractures chez des patients prenant de la rosiglitazone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fractures et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Chlorhydrate de metformine

Effets gastro-intestinaux : Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent associés à l'emploi de la metformine et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec le temps. Il peut parfois se révéler utile de réduire temporairement la dose administrée.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de prendre AVANDAMET® à l'heure des repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Organes des sens : Au cours de la mise en route du traitement par AVANDAMET®, environ 3 % des patients peuvent se plaindre de percevoir un goût métallique ou désagréable, qui disparaît spontanément en général.

Réactions cutanées : Dans les essais cliniques contrôlés, la fréquence d'éruption cutanée ou de dermatite associée à la metformine en monothérapie était comparable à celle du placebo.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Essais cliniques contrôlés : La fréquence et les types de manifestations indésirables qui ont été signalés au cours des essais cliniques sur la rosiglitazone en monothérapie ou en association avec une dose maximale de metformine de 2500 mg/jour sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1 : Manifestations indésirables (incidence ≥ 5 % tous groupes de traitement confondus) signalées par les patients durant les essais cliniques à double insu sur la rosiglitazone en monothérapie ou en association avec la metformine

	Rosiglitazone <i>n</i> = 2526	Placebo <i>n</i> = 601	Metformine <i>n</i> = 225	Rosiglitazone plus metformine <i>n</i> = 338
Effet indésirable Terminologie privilégiée	%	%	%	%
Infection des voies respiratoires supérieures	9,9	8,7	8,9	16,0
Blessure*	7,6	4,3	7,6	8,0
Céphalée	5,9	5,0	8,9	6,5
Dorsalgie	4,0	3,8	4,0	5,0
Hyperglycémie	3,9	5,7	4,4	2,1
Fatigue	3,6	5,0	4,0	5,9
Sinusite	3,2	4,5	5,3	6,2
Diarrhée	2,3	3,3	15,6	12,7
Infection virale	3,2	4,0	3,6	5,0
Arthralgie	3,0	4,0	2,2	5,0
Anémie	1,9	0,7	2,2	7,1

* Comprend coupures, brûlures, entorses, fractures, chutes, accidents et interventions chirurgicales.

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'hypoglycémie étaient plus fréquents chez les patients sous rosiglitazone en association avec des doses maximales de metformine que chez les patients recevant la rosiglitazone ou la metformine en monothérapie. Dans les études à double insu, une hypoglycémie a été signalée par 0,6 % des patients recevant la rosiglitazone en monothérapie comparativement à 0,2 % de ceux qui recevaient un placebo, et par 3,0 % de ceux qui prenaient la rosiglitazone en

association avec la dose maximale de metformine et par 1,3 % de ceux qui recevaient de la metformine en monothérapie.

Essais au long cours sur la rosiglitazone : Dans le cadre d'une étude portant sur des monothérapies d'une durée de 4 à 6 ans, des fractures ont été signalées chez un plus grand nombre de femmes recevant de la rosiglitazone (9,3 %, 2,7/100 patients-années) comparativement au glyburide (3,5 %, 1,3/100 patients-années) ou à la metformine (5,1 %, 1,5/100 patients-années). La majorité des fractures chez les femmes qui ont reçu de la rosiglitazone ont été signalées au niveau du haut du bras, de la main et du pied (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fractures et EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament).

Dans le cadre d'une étude ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire comprenant un suivi de 5,5 ans en moyenne, on a constaté une fréquence accrue de fractures chez les sujets répartis aléatoirement à la prise de la rosiglitazone en appoint à la metformine ou à une sulfonyleurée par rapport aux sujets répartis aléatoirement pour recevoir la metformine en association avec une sulfonyleurée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fractures). Le risque de fracture était plus élevé chez les femmes par rapport au groupe témoin que chez les hommes par rapport au groupe témoin.

Tableau 2 : Résumé des fractures en fonction du taux global, du sexe et du risque relatif au cours du suivi des événements cardiovasculaires (population en intention de traiter)

Fracture (femmes et hommes); <i>n</i> (%) sujets [<i>n</i> ^{bre} d'événements]	Rosiglitazone (<i>N</i> = 2220)	Metformine/Sulfonyleurée (<i>N</i> = 2227)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Tout événement	185 (8,3) [225]	118 (5,3) [132]	1,57 (1,26, 1,97)	<i>p</i> < 0,001
Membre supérieur	86 (3,9) [101]	55 (2,5) [58]	1,57 (1,12, 2,19)	<i>p</i> = 0,0095
Extrémités des membres inférieurs	70 (3,2) [101]	27 (1,2) [28]	2,60 (1,67, 4,04)	<i>p</i> < 0,001
Fémur/hanche	10 (0,5) [11]	8 (0,4) [8]	1,25 (0,50, 3,17)	
Colonne vertébrale	14 (0,6) [14]	9 (0,4) [9]	1,56 (0,68, 3,60)	
Bassin	0	4 (0,2) [4]	ND	
Autre	25 (1,1) [26]	25 (1,1) [25]	1,00 (0,58, 1,74)	
Fracture chez les femmes, <i>n</i> (%) sujets [<i>n</i>^{bre} d'événements]	Rosiglitazone (<i>N</i> = 1078)	Metformine/Sulfonyleurée (<i>N</i> = 1075)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
Tout événement	124 (11,5) [154]	68 (6,3) [78]	1,82 (1,37, 2,41)	<i>p</i> < 0,001
Membre supérieur	63 (5,8) [78]	36 (3,3) [39]	1,75 (1,17, 2,61)	<i>p</i> = 0,0075
Extrémités des membres inférieurs	47 (4,4) [49]	16 (1,5) [17]	2,93 (1,67, 5,13)	<i>p</i> < 0,001
Fémur/hanche	7 (0,6) [8]	7 (0,7) [7]	1,00 (0,35, 2,83)	
Colonne vertébrale	8 (0,7) [8]	4 (0,4) [4]	1,99 (0,60, 6,60)	
Bassin	0	1 (< 0,1) [1]	ND	
Autre	11 (1,0) [11]	10 (0,9) [10]	1,10 (0,46, 1,94)	
Fracture chez les hommes, <i>n</i> (%) sujets [<i>n</i>^{bre} d'événements]	Rosiglitazone (<i>N</i> = 1142)	Metformine/Sulfonyleurée (<i>N</i> = 1152)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>

Tout événement	61 (5,3) [71]	50 (4,3) [54]	1,23 (0,85, 1,77)	$p = 0,3160$
Membre supérieur	23 (2,0) [23]	19 (1,6) [19]	1,22 (0,67, 2,23)	$p = 0,6261$
Extrémités des membres inférieurs	23 (2,0) [24]	11 (1,0) [11]	2,11 (1,03, 4,31)	$p = 0,0521$
Fémur/hanche	3 (0,3) [3]	1 (< 0,1) [1]	3,03 (0,32, 29,05)	
Colonne vertébrale	6 (0,5) [6]	5 (0,4) [5]	1,21 (0,37, 3,96)	
Bassin	0	3 (0,3) [3]	ND	
Autre	14 (1,2) [15]	15 (1,3) [15]	0,94 (0,46, 1,94)	

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Paramètres hématologiques : De faibles réductions au niveau des paramètres hématologiques ont été plus fréquentes avec la rosiglitazone qu'avec le placebo. Une leucopénie a été observée chez 0,4 % des sujets prenant la rosiglitazone comparativement à 0,2 % des sujets recevant le placebo, à 0 % de ceux qui prenaient la metformine et à 0,3 % de ceux qui recevaient la rosiglitazone en association avec la dose maximale de metformine. Ces réductions relèvent peut-être de l'augmentation du volume plasmatique consécutive au traitement par la rosiglitazone. La baisse moyenne du taux d'hémoglobine a été de 10 à 12 g/L et celle de l'hématocrite, de 0,03 à 0,04.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B₁₂ a baissé sous la normale sans entraîner de symptômes chez environ 9 % des patients qui avaient reçu de la metformine seule; la concentration sérique d'acide folique n'a pas affiché de baisse appréciable. Cependant, seulement cinq cas d'anémie mégalo-blastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas dans le cadre des essais effectués aux États-Unis), et la fréquence de neuropathie n'a pas augmenté. En conséquence, il convient de surveiller adéquatement les taux sériques de vitamine B₁₂ ou d'envisager l'administration périodique d'un supplément de vitamine B₁₂ par voie parentérale chez le patient qui reçoit de la metformine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lipides : De légères augmentations des taux de cholestérol total et de cholestérol LDL ont été notées à la suite du traitement par la rosiglitazone (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie et effets cliniques).

Transaminases sériques : Dans des études cliniques menées auprès de 4598 patients traités par la rosiglitazone et correspondant à environ 3600 années-patients d'exposition, aucun signe d'hépatotoxicité ni d'élévation du taux d'ALT d'origine médicamenteuse n'a été relevé.

Dans les essais contrôlés (qui comprenaient des sujets dont le taux d'ALT/AST était jusqu'à 2,5 fois plus élevé que la limite supérieure de la gamme de référence au moment de leur admission), 0,2 % des patients traités par la rosiglitazone affichaient une hausse réversible du taux d'ALT dépassant le triple de la limite supérieure de la gamme de référence (placebo 0,2 %; produits de comparaison actifs, 0,5 %). Une hyperbilirubinémie a été notée chez 0,3 % des patients recevant la rosiglitazone comparativement à 0,9 % des sujets recevant le placebo et à 1 % de ceux qui recevaient les médicaments de référence. Dans l'ensemble, les valeurs moyennes d'ALT, d'AST, de phosphatase alcaline et de bilirubine ont diminué avec le temps chez les sujets traités par la rosiglitazone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique).

Dans le programme d'essais cliniques, y compris les études ouvertes au long cours, le taux pour 100 années-patients d'exposition d'une élévation de plus du triple de la limite supérieure de la normale était de 0,35 chez les patients traités par la rosiglitazone, de 0,59 chez ceux sous placebo et de 0,78 chez les sujets recevant les médicaments de référence.

Dans les essais cliniques pré-homologation, il n'y a eu aucun cas de réactions médicamenteuses idiosyncrasiques aboutissant à une insuffisance hépatique.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Dans la période écoulée depuis la commercialisation de la rosiglitazone en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques oraux, des manifestations indésirables possiblement liées à l'expansion volémique (p. ex., insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire et épanchements pleuraux) ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Des manifestations indésirables liées à une ischémie cardiovasculaire, y compris l'infarctus du myocarde, de l'hypertension artérielle et une crise hypertensive ont été signalées.

Des cas de survenue ou d'aggravation d'un œdème maculaire accompagné d'une baisse de l'acuité visuelle ont rarement été signalés. Ces patients ont souvent signalé un œdème périphérique concomitant. Dans certains cas, les symptômes se sont résorbés suivant l'arrêt du traitement par la rosiglitazone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

On n'a reçu que très rarement des rapports de réaction anaphylactique (œdème de Quincke ou urticaire), d'éruption cutanée et de prurit.

Dans la période écoulée depuis la commercialisation du produit, on a fait état de très rares cas d'élévation du taux de créatine kinase, de myalgie et de rhabdomyolyse suite à l'emploi de la rosiglitazone.

Des études post-commercialisation menées à long terme ont montré une fréquence accrue de fractures chez des patients prenant de la rosiglitazone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fractures et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Des cas d'hépatite et d'élévation des enzymes hépatiques d'au moins le triple de la limite supérieure de la normale ont été signalés. Très rarement, ces cas ont pris la forme d'une insuffisance hépatique avec ou sans décès, bien que la causalité n'ait pas été établie.

Des cas d'hypertrophie de la parotide ont été associés à la rosiglitazone depuis sa commercialisation et environ le tiers de ces cas se sont résorbés ou améliorés suivant l'arrêt du traitement par la rosiglitazone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Maléate de rosiglitazone

Médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ : Les données *in vitro* indiquent que la rosiglitazone n'inhibe aucune des principales enzymes du cytochrome P₄₅₀ aux concentrations utilisées en clinique. Les études *in vitro* révèlent que la rosiglitazone est surtout métabolisée par l'isoenzyme 2C8, l'isoenzyme 2C9 étant une voie métabolique mineure. Des études *in vitro* ont montré que le montélukast est un inhibiteur du CYP2C8 qui pourrait inhiber le métabolisme des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8 (p. ex., paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide). Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été effectuée avec l'inhibiteur CYP2C8 (montélukast) ou avec le substrat de l'isoenzyme 2C8 (paclitaxel). Même si la rosiglitazone ne devrait pas influencer la pharmacocinétique du paclitaxel, la coadministration risque d'entraîner une inhibition du métabolisme de la rosiglitazone.

L'administration concomitante de rosiglitazone et des inhibiteurs du CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil) a donné lieu à des concentrations plasmatiques accrues de rosiglitazone. Étant donné la possibilité d'effets indésirables liés à la dose, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de rosiglitazone lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 sont co-administrés.

L'administration concomitante de rosiglitazone et d'un inducteur du CYP2C8 (p. ex., rifampicine) a donné lieu à des concentrations plasmatiques réduites de rosiglitazone. Par conséquent, une surveillance étroite de l'équilibre glycémique et des modifications du traitement du diabète devraient être envisagées lorsque des inducteurs du CYP2C8 sont co-administrés.

Des interactions cliniquement significatives avec les substrats ou les inhibiteurs du CYP2C9 sont peu probables.

Substrats du CYP3A4 : La rosiglitazone (8 mg une fois par jour) n'a exercé aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de la nifédipine et des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et noréthindrone), qui sont métabolisés principalement par le CYP3A4. Les résultats de ces deux études d'interactions médicamenteuses portent à croire qu'il est peu probable que la rosiglitazone interagisse de façon cliniquement importante avec les autres médicaments biotransformés par le CYP3A4.

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérés par la prise concomitante de metformine. La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, de sorte que la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, est moins grande.

Consommation d'alcool : On sait que l'alcool accentue l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Il faut donc recommander au patient de ne pas consommer d'alcool en quantité excessive, de façon aiguë ou chronique, pendant le traitement par AVANDAMET®.

Interactions médicament-médicament

AVANDAMET®

L'administration concomitante de rosiglitazone (2 mg deux fois par jour) et de metformine (500 mg deux fois par jour) à des volontaires en santé pendant quatre jours n'a pas influé sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la metformine ni sur celle de la rosiglitazone.

Maléate de rosiglitazone

Contraceptifs oraux : Chez 32 femmes en santé, le maléate de rosiglitazone (8 mg une fois par jour) n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et noréthindrone). Des saignements intermenstruels sont survenus chez cinq femmes lorsque la rosiglitazone a été coadministrée avec un contraceptif oral. Chez l'une de ces femmes, on a enregistré une réduction de 40 % de l'exposition à l'éthinylestradiol (ASC), mais non une réduction de l'exposition à la noréthindrone. On n'a pas relevé de corrélation systématique entre la survenue de saignements intermenstruels et la pharmacocinétique de l'éthinylestradiol ou de la noréthindrone.

Digoxine : L'administration orale répétée de rosiglitazone (8 mg une fois par jour) pendant 14 jours n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la digoxine (0,375 mg une fois par jour) chez des volontaires bien portants. Toutefois, il existe un risque d'interaction entre la metformine et la digoxine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments cationiques).

Warfarine : La coadministration de rosiglitazone (4 mg deux fois par jour pendant 7 jours) n'a pas modifié la réponse anticoagulante de la warfarine à l'état d'équilibre chez des volontaires sains dont le rapport international normalisé (RIN) initial était < 2,75. Des doses répétées de rosiglitazone n'ont eu aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la warfarine.

Fibrates : Certaines études épidémiologiques et des rapports de cas laissent supposer qu'un taux nettement réduit de C-HDL chez certains patients serait causé par l'interaction de la rosiglitazone avec le fénofibrate ou le bézafibrate. Des résultats de laboratoire figurant dans certains rapports de cas montrent, dans certains cas, que c'est l'association de la rosiglitazone et du fénofibrate et non l'un ou l'autre agent administré en monothérapie, qui réduit le taux de C-HDL.

Une étude menée auprès de volontaires normaux en santé a révélé que le gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8) administrée à raison de 600 mg deux fois par jour a doublé l'exposition de la rosiglitazone à l'état d'équilibre (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Rifampicine : Une étude menée auprès de volontaires normaux en santé a révélé que la rifampicine (un inducteur du CYP2C8) administrée à raison de 600 mg par jour a réduit de trois fois l'exposition de la rosiglitazone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Méthotrexate : Une étude d'interaction menée auprès de 22 patients adultes présentant un psoriasis a porté sur l'effet de doses répétées de rosiglitazone (8 mg par jour en dose unique pendant 8 jours) sur la pharmacocinétique du méthotrexate oral administré en dose unique de 5 à 25 mg par semaine. Après 8 jours d'administration de la rosiglitazone, la C_{max} et l' $ASC_{(0-\infty)}$ du méthotrexate ont augmenté de 18 % (IC à 90 % ; 11 à 26 %) et 15 % (IC à 90 % : 8 à 23 %), respectivement, comparativement aux mêmes doses de méthotrexate administrées sans rosiglitazone.

Chlorhydrate de metformine

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide a entraîné des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC du furosémide par rapport aux valeurs observées lorsqu'il est administré seul, tandis que la demi-vie du furosémide a diminué de 32 % sans que son élimination rénale ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée concernant l'interaction entre la metformine et le furosémide lorsqu'ils sont administrés en concomitance sur une longue période.

Nifédipine : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des augmentations respectives de 20 % et de 9 % de la C_{max} plasmatique et de l'ASC de la metformine ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le T_{max} et la demi-vie de ce produit ne soient altérés. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtère, triméthoprim et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec elle pour les mêmes systèmes de transport dans les tubes urinifères. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine prise par voie orale a été observée chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces deux agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales de la metformine dans le plasma et le sang entier ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations de metformine dans le plasma et le sang entier ont été observées. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'adapter avec soin la dose d'AVANDAMET® ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par sécrétion tubulaire.

Autres médicaments : D'autres médicaments tendent à accroître la glycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les bloqueurs calciques et l'isoniazide. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit un de ces agents et AVANDAMET[®] afin de préserver l'équilibre glycémique.

Interactions médicament-aliment

Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Des interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut individualiser le traitement antidiabétique par AVANDAMET[®] en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité tout en évitant de dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 8 mg de rosiglitazone/2000 mg de metformine.

À l'instar de la metformine (qui se prend en doses fractionnées), il est conseillé d'administrer AVANDAMET[®] en doses fractionnées à l'heure des repas en augmentant graduellement la dose. Cette façon de procéder réduit les effets indésirables gastro-intestinaux (surtout dus à la metformine) et permet d'établir la dose minimale efficace chez le patient.

Il faut attendre suffisamment longtemps après le début du traitement par AVANDAMET[®] ou après toute augmentation de la dose avant d'évaluer la réponse thérapeutique. La mesure de la glycémie plasmatique à jeun devrait être utilisée pour établir la réponse au traitement. Après une hausse de la dose de metformine, il est recommandé d'augmenter graduellement la dose si l'état n'est pas bien maîtrisé après 1 à 2 semaines. Après une hausse de la dose de rosiglitazone, il est conseillé d'augmenter graduellement la dose si la glycémie n'est pas adéquatement équilibrée après 8 à 12 semaines.

L'augmentation de la dose de rosiglitazone à 8 mg/jour doit être réalisée avec prudence suivant une évaluation clinique appropriée visant à évaluer le risque pour le patient de développer des effets indésirables liés à la rétention de liquide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer spécifiquement l'innocuité et l'efficacité d'AVANDAMET[®] chez les patients auparavant traités par d'autres hypoglycémisants oraux. Toute modification du traitement du diabète de type 2 devrait être entreprise avec prudence et accompagnée

des mesures de surveillance appropriées étant donné qu'elle peut entraîner un changement de l'équilibre glycémique.

Populations particulières de patients

AVANDAMET[®] n'est pas recommandé durant la grossesse ni chez les enfants.

La dose initiale et la dose d'entretien d'AVANDAMET[®] devraient être conservatrices chez les patients âgés en raison de la baisse possible de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique devrait être fondé sur une évaluation prudente de la fonction rénale. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale d'AVANDAMET[®] chez le patient âgé, affaibli ou mal nourri. Il est nécessaire de surveiller la fonction rénale pour prévenir l'acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez le patient âgé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On ne doit pas entreprendre le traitement par AVANDAMET[®] chez le patient qui présente des signes d'hépatopathie active ou des taux de transaminases sériques accrus (ALT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale au début du traitement) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique). Il est recommandé de vérifier les enzymes hépatiques chez tous les patients avant de commencer un traitement par AVANDAMET[®] et régulièrement par la suite. AVANDAMET[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une dysfonction hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique).

Posologie recommandée et modification posologique

Patients n'obtenant pas une maîtrise adéquate par la metformine en monothérapie : La dose initiale habituelle d'AVANDAMET[®] est de 4 mg de rosiglitazone (dose quotidienne totale) plus la dose de metformine actuelle (voir le Tableau 3).

Tableau 3 : Dose initiale d'AVANDAMET[®]

TRAITEMENT ANTÉRIEUR	Dose initiale habituelle d'AVANDAMET[®]	
	Concentration du comprimé	Nombre de comprimés
Chlorhydrate de metformine*		
1000 mg/jour	2 mg/500 mg	1 comprimé 2 fois/jour
2000 mg/jour	2 mg/1000 mg	1 comprimé 2 fois/jour

* Pour les patients recevant 1500, 1700 ou 2550 mg/jour de metformine, il faut individualiser la posologie à l'instauration d'un traitement par AVANDAMET[®].

Quand on passe d'un traitement d'association rosiglitazone-metformine en comprimés distincts : La dose initiale habituelle d'AVANDAMET[®] est la dose actuelle de rosiglitazone et de metformine.

Équilibre glycémique inadéquat : La dose quotidienne d'AVANDAMET® peut être augmentée par paliers de 4 mg de rosiglitazone et/ou de 500 mg de metformine jusqu'à la dose quotidienne totale maximale recommandée de 8 mg/2000 mg.

Oubli d'une dose

Prenez un comprimé aussitôt que vous vous rendez compte de votre oubli. Puis prenez la dose suivante au moment habituel. Il ne faut jamais prendre trois doses le même jour pour tenter de corriger l'oubli du jour précédent. Si vous omettez de prendre AVANDAMET® pendant une journée entière, prenez votre dose comme d'habitude le lendemain. N'essayez pas de vous rattraper en prenant des comprimés supplémentaires.

SURDOSAGE

Advenant un surdosage, il convient d'instaurer un traitement de soutien en fonction de l'état clinique du patient.

Il n'existe pas de données sur le surdosage d'AVANDAMET®. Dans des études cliniques réunissant des volontaires, la rosiglitazone a été administrée à des doses orales uniques pouvant atteindre 20 mg et a été bien tolérée.

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été observé à la suite de l'ingestion de doses de chlorhydrate de metformine allant jusqu'à 85 g, mais des cas d'acidose lactique sont survenus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Comme la metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), l'hémodialyse peut permettre d'éliminer la metformine accumulée lorsque l'on soupçonne un surdosage.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

AVANDAMET® est une association de deux antidiabétiques à modes d'action distincts mais complémentaires qui améliorent l'équilibre de la glycémie tout en réduisant le taux d'insuline circulante chez les patients atteints de diabète de type 2 : le maléate de rosiglitazone, un membre de la classe des thiazolidinediones, et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides. Les thiazolidinediones sont des agents insulinosensibilisateurs qui agissent principalement en stimulant l'utilisation périphérique du glucose, alors que les biguanides agissent surtout en abaissant la production endogène de glucose dans le foie.

Le maléate de rosiglitazone est un antidiabétique oral qui agit principalement en augmentant l'insulinosensibilité dans le diabète de type 2. La rosiglitazone, qui appartient à la classe des thiazolidinediones, améliore l'équilibre de la glycémie tout en réduisant le taux d'insuline circulante. Elle accroît la sensibilité des muscles et du tissu adipeux à l'insuline et inhibe la gluconéogenèse dans le foie. La rosiglitazone n'est pas apparentée aux sulfonyles, aux biguanides et aux

inhibiteurs de l'alpha-glucosidase aux points de vue chimique et fonctionnel. La rosiglitazone est un agoniste puissant et hautement sélectif pour les récepteurs PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*). Chez l'humain, les récepteurs PPAR- γ se retrouvent principalement dans les tissus cibles de l'action de l'insuline, tels que le tissu adipeux, les muscles squelettiques et le foie. L'activation des récepteurs nucléaires PPAR- γ commande la transcription des gènes insulinosensibles intervenant dans la régulation de la production, du transport et de l'utilisation du glucose. Les gènes sensibles aux PPAR- γ participent également à la régulation du métabolisme des acides gras et à la maturation des préadipocytes, surtout ceux d'origine sous-cutanée.

L'insulinorésistance est un mécanisme fondamental de la pathogenèse du diabète de type 2. Le maléate de rosiglitazone donne lieu à une sensibilité accrue des tissus insulino-dépendants et améliore de façon significative la sensibilité des tissus hépatiques et périphériques (muscles) à l'insuline chez les patients atteints du diabète de type 2. Des essais cliniques menés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la rosiglitazone en monothérapie ou en association avec la metformine ont révélé une amélioration de la fonction des cellules bêta et une diminution des taux de glycémie plasmatique à jeun, d'insuline et de peptide C après 26 semaines de traitement. Une analyse selon le modèle d'évaluation de l'homéostasie (HOMA) a été menée en utilisant les taux de glycémie plasmatique à jeun et d'insuline ou de peptide C comme mesure de l'insulinosensibilité et de la fonction des cellules bêta. Dans le cadre de ces études, une baisse des taux plasmatiques moyens de pro-insuline et des produits de dégradation de la pro-insuline plasmatique a également été observée.

La rosiglitazone a réduit de façon significative les taux d'HbA_{1c} (un marqueur de l'équilibre glycémique durable) et de glycémie à jeun chez les patients atteints de diabète de type 2. Une hyperglycémie inadéquatement maîtrisée est associée à un risque accru de complications liées au diabète, y compris les troubles cardiovasculaires et la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie diabétiques.

Des études menées sur la rosiglitazone, d'une durée se situant entre 8 et 26 semaines, ont révélé une réduction statistiquement significative des marqueurs de l'inflammation, des concentrations de protéine C-réactive (CRP) et de matrice métalloprotéinase-9 (MMP-9). L'importance clinique de ces effets demeure inconnue. D'autres études à long terme s'imposent.

La taille des particules LDL peut être estimée à partir du rapport cholestérol LDL/apolipoprotéine B (Apo B). Des essais contrôlés démontrent que la rosiglitazone augmente le rapport cholestérol LDL/Apo B et modifie favorablement la taille des particules LDL passant de particules petites et denses à des particules plus volumineuses et plus légères. Cette modification a été confirmée en mesurant le degré de flottation relative des particules LDL à la suite d'un traitement de 8 semaines par la rosiglitazone dans le cadre d'un essai ouvert.

Le chlorhydrate de metformine est un agent antihyperglycémiant qui améliore la tolérance au glucose chez les sujets atteints de diabète de type 2, entraînant une baisse des glycémies basale et postprandiale. La metformine n'est pas apparentée aux sulfonylurées orales, aux thiazolidinediones et aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase aux points de vue chimique et pharmacologique. La metformine abaisse la production de glucose dans le foie et réduit son absorption dans l'intestin; en outre, elle améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant la captation et l'utilisation périphérique du glucose. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie, ni chez les patients atteints de diabète de type 2 ni chez les sujets normaux (sauf dans des circonstances exceptionnelles, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) et n'entraîne pas d'hyperinsulinémie. Dans le traitement par metformine, la sécrétion d'insuline demeure inchangée tandis que l'insulinémie à jeun et la réponse insulinémique durant la journée peuvent en fait diminuer.

Pharmacodynamique et effets cliniques

Dans les études cliniques, le traitement par la rosiglitazone a produit une amélioration de l'équilibre glycémique, d'après les valeurs de glycémie plasmatique à jeun et les taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}), ainsi qu'une réduction des taux d'insuline et de peptide C. La glycémie et l'insulinémie postprandiales ont également été réduites, ce qui cadre avec l'action insulinosensibilisante de la rosiglitazone. L'amélioration de l'équilibre glycémique a été durable. Dans le cadre d'études de prolongation ouvertes, des améliorations soutenues de l'équilibre glycémique (mesurées par les taux d'HbA_{1c}) ont été observées chez les patients recevant la rosiglitazone en monothérapie pendant 36 mois.

On croit que la rosiglitazone exerce son action principalement au niveau des muscles et du tissu adipeux tandis que la metformine agirait surtout sur le foie de façon à réduire la production de glucose. La coadministration de rosiglitazone et de metformine a produit une réduction de la glycémie significativement plus marquée que l'un ou l'autre de ces deux agents utilisés seuls, ce qui démontre l'effet synergique de l'association rosiglitazone-metformine sur l'équilibre de la glycémie. Chez les patients dont le diabète de type 2 n'était pas adéquatement maîtrisé par la metformine en monothérapie, l'ajout de la rosiglitazone a donné lieu à des réductions des taux d'HbA_{1c} s'étant maintenus pendant plus de 30 mois de traitement dans le cadre d'études ouvertes.

Un gain de poids a été observé dans les études cliniques menées sur la rosiglitazone (voir Tableau 4). En outre, la rosiglitazone a significativement réduit les réserves de graisses viscérales (abdominales) tout en augmentant les graisses abdominales sous-cutanées. La réduction des graisses viscérales correspond à l'augmentation de l'insulinosensibilité des tissus hépatiques et périphériques. Le gain de poids observé avec les thiazolidinediones peut résulter de l'augmentation du tissu adipeux sous-cutané ou de la rétention de liquide. Il faut réévaluer le traitement dans le cas d'un gain de poids excessif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Tableau 4 : Changements de poids (kg) par rapport au départ durant les essais cliniques menés avec la rosiglitazone

Groupe de traitement	Durée	Groupe témoin		Rosiglitazone 4 mg	Rosiglitazone 8 mg
			médiane (25 ^e et 75 ^e percentile) (plage)	médiane (25 ^e et 75 ^e percentile) (plage)	médiane (25 ^e et 75 ^e percentile) (plage)
Monothérapie					
Rosiglitazone	26 semaines	placebo	- 0,9 (-2,8, 0,9) (- 9,6 à 6,8) <i>n</i> = 210	1,0 (-0,9, 3,6) (- 11,6 à 12,7) <i>n</i> = 436	3,1 (1,1, 5,8) (- 6,8 à 13,9) <i>n</i> = 439
Rosiglitazone	52 semaines	sulfonylurée	2,0 (0, 4,0) (- 11,5 à 12,2) <i>n</i> = 173	2,0 (-0,6, 4,0) (- 7,0 à 16,0) <i>n</i> = 150	2,6 (0, 5,3) (- 11,0 à 22,0) <i>n</i> = 157
Rosiglitazone	48 mois	metformine	- 2,4 (-5,4, 0,5) (- 46,0 à 12,9) <i>n</i> = 1441		3,5 (0,0, 8,1) (- 31,0 à 41,3) <i>n</i> = 1 456
		glyburide	2,0 (-1,0, 4,8) (- 28,6 à 24,9) <i>n</i> = 1441		
Traitement d'association					
Rosiglitazone + sulfonylurée	26 semaines	sulfonylurée	0 (-1,3, 1,2) (- 6,0 à 14,0) <i>n</i> = 1043	1,8 (0, 3,1) (- 5,0 à 11,5) <i>n</i> = 392	-
Rosiglitazone + metformine	26 semaines	metformine	-1,4 (-3,2, 0,2) (- 7,7 à 5,9) <i>n</i> = 175	0,8 (-1,0, 2,6) (- 6,8 à 9,8) <i>n</i> = 100	2,1 (0, 4,3) (- 5,4 à 13,1) <i>n</i> = 184

Les sujets présentant des anomalies lipidiques n'ont pas été exclus des essais cliniques sur la rosiglitazone. Dans tous les essais contrôlés s'échelonnant sur 26 semaines, la monothérapie par la rosiglitazone a été associée à une hausse des taux de cholestérol total, de C-LDL et de C-HDL ainsi qu'à une baisse du taux d'acides gras libres à l'intérieur de la gamme posologique recommandée. Ces différences étaient statistiquement significatives par rapport aux témoins.

Les hausses du taux de C-LDL sont survenues surtout au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par rosiglitazone, et les taux de C-LDL sont demeurés stables, mais supérieurs aux valeurs initiales au cours des essais. Les taux de C-HDL, en revanche, ont continué à augmenter avec le temps. Par conséquent, le rapport C-LDL/C-HDL a atteint un pic après deux mois de traitement puis a semblé diminuer avec le temps. Les variations des taux de C-LDL et de C-HDL après le traitement par rosiglitazone en association avec la metformine ont suivi à peu près la même courbe que les variations associées à la rosiglitazone seule.

Les modifications du taux de triglycérides durant un traitement par rosiglitazone ont été variables et, en général, n'ont pas différé statistiquement des changements observés dans le groupe témoin.

La signification à long terme des changements lipidiques n'est pas connue.

Pharmacocinétique

Biodisponibilité

AVANDAMET[®]

Dans une étude sur la bioéquivalence et la proportionnalité de la dose d'AVANDAMET[®] en comprimés de 4 mg/500 mg, la rosiglitazone et la metformine se sont révélées bioéquivalentes à des comprimés de 4 mg de maléate de rosiglitazone et de 500 mg de chlorhydrate de metformine coadministrés chez des sujets à jeun (voir le Tableau 5). Dans cette étude, la proportionnalité de la dose de rosiglitazone dans les formes d'association de 1 mg/500 mg et de 4 mg/500 mg a été démontrée.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (é.-t.) de la rosiglitazone et de la metformine

Schéma	N	Paramètres pharmacocinétiques			
		ASC (0- α) (ng•h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} * (h)	T _{1/2} (h)
Rosiglitazone					
A	25	1442 (324)	242 (70)	0,95 (0,48-2,47)	4,26 (1,18)
B	25	1398 (340)	254 (69)	0,57 (0,43-2,58)	3,95 (0,81)
C	24	349 (91)	63,0 (15,0)	0,57 (0,47-1,45)	3,87 (0,88)
Metformine					
A	25	7116 (2096)	1106 (329)	2,97 (1,02-4,02)	3,46 (0,96)
B	25	7413 (1838)	1135 (253)	2,50 (1,03-3,98)	3,36 (0,54)
C	24	6945 (2045)	1080 (327)	2,97 (1,00-5,98)	3,35 (0,59)

* = Médiane et intervalle de T_{max}

Schémas : Schéma A = comprimé de 4 mg/500 mg d'AVANDAMET[®]

Schéma B = comprimé de 4 mg de maléate de rosiglitazone + comprimé de 500 mg de chlorhydrate de metformine

Schéma C = comprimé de 1 mg/500 mg d'AVANDAMET[®]

L'administration d'AVANDAMET[®] en comprimés de 4 mg/500 mg avec des aliments n'a entraîné aucun changement de l'exposition totale (ASC) à la rosiglitazone ou à la metformine. Toutefois, il en est résulté une baisse de la C_{max} des deux composants (de 22 % dans le cas de la rosiglitazone et de 15 % dans celui de la metformine) et une augmentation de leur T_{max} (rosiglitazone, 1,5 heure, et metformine, 0,5 heure). Il est peu probable que ces modifications aient des conséquences cliniques. Lorsqu'AVANDAMET[®] était administré avec des aliments, les paramètres pharmacocinétiques de

ses deux composants, la rosiglitazone et la metformine, étaient semblables à ceux de ces mêmes substances administrées en comprimés distincts avec des aliments.

Absorption

Maléate de rosiglitazone

La rosiglitazone est absorbée rapidement et complètement après administration orale et subit un métabolisme de premier passage négligeable. Sa biodisponibilité absolue est de 99 %. Le pic de concentration plasmatique (C_{\max}) est atteint au bout d'une heure. La concentration plasmatique maximale (C_{\max}) et l'aire sous la courbe ($ASC_{0-\text{inf}}$) de la rosiglitazone augmentent proportionnellement à la dose à l'intérieur de la zone thérapeutique. La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures et est indépendante de la dose.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est absorbée relativement lentement, et durant une période qui peut atteindre plus de 6 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de chlorhydrate de metformine administré à jeun est environ de 50 à 60 %. Des études de l'administration orale d'un seul comprimé de metformine de 500 mg et de 1500 mg ainsi que de 850 mg à 2 550 mg indiquent une absence de proportionnalité de la dose lorsque celle-ci augmente, ce qui est dû à une baisse de l'absorption plutôt qu'à une altération de l'élimination.

Distribution

Maléate de rosiglitazone

Le volume moyen (é.-t.) de distribution (V_{ss}) de la rosiglitazone après administration intraveineuse à des sujets bien portants avoisine 14,1 (3,1) litres. La rosiglitazone est liée à environ 99,8 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Chlorhydrate de metformine

Le volume de distribution apparent (V/F) de la metformine après l'administration d'une dose orale unique de 850 mg de chlorhydrate de metformine était en moyenne de 654 ± 358 L. La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable. Une partie de la metformine se concentre dans les érythrocytes, probablement avec le temps. Aux doses cliniques et dans les schémas posologiques habituels, sa concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte en 24 à 48 heures et demeure généralement inférieure à $1 \mu\text{g/mL}$. Durant les essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques de pointe de la metformine n'ont pas dépassé $5 \mu\text{g/mL}$, même aux doses maximales.

Métabolisme

Maléate de rosiglitazone

La rosiglitazone est en grande partie biotransformée et on ne retrouve pas de substance inchangée dans les urines. Les principales voies métaboliques sont la N-déméthylation et l'hydroxylation, suivies d'une sulfoconjugaison et d'une glucuroconjugaison. Tous les métabolites circulants sont beaucoup moins puissants que la substance mère et ne devraient donc pas contribuer à l'activité insulinosensibilisante de la rosiglitazone. Les données *in vitro* indiquent que la rosiglitazone est surtout métabolisée par l'isoenzyme 2C8 du cytochrome P₄₅₀ (CYP), le CYP2C9 constituant une voie métabolique mineure.

Chlorhydrate de metformine

Des études sur l'administration intraveineuse de doses uniques chez des sujets normaux montrent que la metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et qu'elle n'est ni métabolisée dans le foie (aucun métabolite n'a été mis en évidence chez l'humain) ni excrétée par voie biliaire. La clairance rénale est environ 3,5 fois plus élevée que celle de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine.

Excrétion

Maléate de rosiglitazone

Après administration orale ou intraveineuse de [¹⁴C] maléate de rosiglitazone, environ 64 % de la dose ont été éliminés dans l'urine et 23 %, dans les selles. La demi-vie plasmatique de substances apparentées marquées au carbone 14 a varié de 103 à 158 heures.

Chlorhydrate de metformine

Après administration par voie orale, environ 90 % du médicament absorbé sont éliminés par les reins au cours des 24 premières heures, la demi-vie d'élimination étant de 6,2 heures environ. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, indiquant que la masse des érythrocytes pourrait être l'un des compartiments de distribution.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de la rosiglitazone et de la metformine n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. Par conséquent, AVANDAMET[®] n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Les thiazolidinediones favorisent la maturation des préadipocytes et ont été associées à une prise de poids. L'obésité est un grave problème chez les adolescents atteints du diabète de type 2.

Gériatrie : Selon les résultats de l'analyse de population ($n = 716$, < 65 ans; $n = 331$, ≥ 65 ans), l'âge influe peu sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone.

Toutefois, des données limitées provenant d'études contrôlées de la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine chez des personnes âgées en bonne santé laissent supposer que sa clairance plasmatique totale est moins élevée, que sa demi-vie est prolongée et que sa C_{\max} est augmentée comparativement à celles de jeunes sujets bien portants. Selon ces données, il semble que le changement des paramètres pharmacocinétiques de la metformine avec l'âge s'explique principalement par une altération de la fonction rénale. Le traitement par la metformine et, par conséquent, par AVANDAMET[®] ne devrait pas être entrepris chez des patients de 80 ans ou plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas diminuée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Sexe : Les résultats de l'analyse de population ont indiqué que la clairance orale moyenne de la rosiglitazone était 15 % plus faible chez les femmes ($n = 405$) que chez les hommes ($n = 642$), en grande partie parce que les femmes pèsent moins. Dans les études sur l'association rosiglitazone-metformine, l'efficacité ne s'est pas révélée différente entre les sexes au chapitre de la réponse glycémique.

Les paramètres pharmacocinétiques de la metformine n'étaient pas significativement différents chez les sujets normaux et les patients atteints de diabète de type 2 lorsqu'ils étaient analysés en fonction du sexe (hommes, $n = 19$; femmes, $n = 16$). De même, dans les études cliniques contrôlées auprès de patients atteints de diabète de type 2, l'effet antihyperglycémiant des comprimés de chlorhydrate de metformine était comparable chez les hommes et les femmes.

Race : Les résultats d'une analyse de population réunissant des sujets de race blanche, de race noire et d'autres origines ethniques indiquent que la race n'influe pas sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone.

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de metformine selon la race n'a été effectuée. Dans les études cliniques contrôlées chez des patients atteints de diabète de type 2, l'effet antihyperglycémiant de la metformine était comparable chez les sujets de race blanche ($n = 249$), de race noire ($n = 51$) et d'origine hispanique ($n = 24$).

Insuffisance hépatique : La clairance de la rosiglitazone orale non liée a été significativement plus faible chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée à sévère (stade B ou C de la classification de Child-Pugh) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Conséquemment, la C_{\max} de la fraction libre a été doublée et l' $ASC_{0-\infty}$, triplée. La demi-vie d'élimination de la rosiglitazone a été prolongée d'environ 2 heures en présence d'une hépatopathie par rapport aux sujets en santé. Le traitement par AVANDAMET[®] ne doit pas être instauré si le patient affiche des signes cliniques d'hépatopathie évolutive ou une hausse des transaminases sériques ($ALT > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) au début du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique).

Aucune étude de la pharmacocinétique de la metformine n'a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Chez les sujets dont la fonction rénale est réduite (d'après la mesure de la clairance de la créatinine), la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine sont prolongées, et sa clairance rénale est abaissée dans la même proportion que celle de la créatinine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Étant donné que la metformine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'administration d'AVANDAMET[®] est contre-indiquée chez ces patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30° C.

Instructions spéciales

Distribuer dans un contenant hermétique et opaque.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés AVANDAMET[®] contiennent des quantités de maléate de rosiglitazone et de chlorhydrate de metformine équivalant à : 1 mg de rosiglitazone et 500 mg de chlorhydrate de metformine (1 mg/500 mg), 2 mg de rosiglitazone et 500 mg de chlorhydrate de metformine (2 mg/500 mg), 4 mg de rosiglitazone et 500 mg de chlorhydrate de metformine (4 mg/500 mg), 2 mg de rosiglitazone et 1000 mg de chlorhydrate de metformine (2 mg/1000 mg) et 4 mg de rosiglitazone et 1000 mg de chlorhydrate de metformine (4 mg/1000 mg).

Chaque comprimé contient de la rosiglitazone sous forme de maléate et du chlorhydrate de metformine aux concentrations suivantes :

- 1 mg/500 mg : comprimé pelliculé ovale jaune, avec la mention gsk gravée d'un côté et 1/500 de l'autre;
- 2 mg/500 mg : comprimé pelliculé ovale rose pâle, avec la mention gsk gravée d'un côté et 2/500 de l'autre;
- 4 mg/500 mg : comprimé pelliculé ovale orange, avec la mention gsk gravée d'un côté et 4/500 de l'autre;
- 2 mg/1000 mg : comprimé pelliculé ovale jaune, avec la mention gsk gravée d'un côté et 2/1000 de l'autre;
- 4 mg/1000 mg : comprimé pelliculé ovale rose, avec la mention gsk gravée d'un côté et 4/1000 de l'autre.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol 400, povidone 29-32, stéarate de magnésium ainsi que l'un ou plusieurs des ingrédients suivants : oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

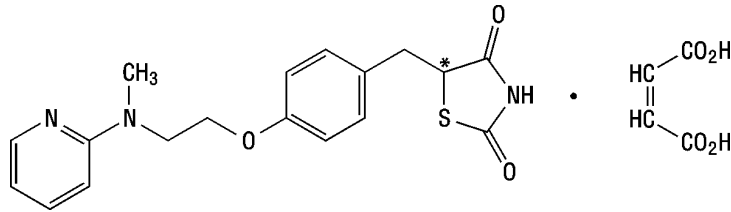
Présentations : Comprimés de 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 4 mg/500 mg, 2 mg/1000 mg et 4 mg/1000 mg en flacons de 100.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : Maléate de rosiglitazone
- Nom chimique : (\pm)-5-[[4-[2-(méthyl-2 pyridinylamino)éthoxy]phényl]méthyl]-2,4-thiazolidinedione, (Z)-2-butenedioate (1:1)
- Formule moléculaire: $C_{18}H_{19}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4$
- Masse moléculaire : 473,52 (357,44, base libre)
- Formule développée :



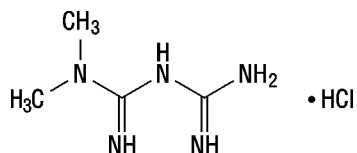
* centre chiral

Propriétés physicochimiques :

- Description : Solide, blanc à blanc cassé.
- Solubilité : Facilement soluble dans l'éthanol et une solution aqueuse tampon avec un pH de 2,3; la solubilité diminue de façon inversement proportionnelle au pH à l'intérieur de la gamme physiologique.
- pH : Le pH d'une solution saturée de maléate de rosiglitazone est 3,3 dans l'eau et 3,4 dans une solution salée à 0,9 %.
- pKa : pKa1 = 6,1; pKa2 = 6,8
- Coefficient de partage : Le coefficient de partage du maléate de rosiglitazone, déterminé par la méthode d'agitation avec un tampon phosphate ayant un pH de 6,5 est le suivant : n-octanol/eau : 194 (logD = +2,29); cyclohexane/eau : 0,32 (logD = -0,49).
- Point de fusion : Entre 122 et 123° C

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	Chlorhydrate de <i>N,N</i> -diméthylebiguanide
Formule moléculaire:	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	165,6
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche.
Solubilité :	Soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 95 %, et pratiquement insoluble dans l'éther et le chloroforme.
pH :	Le pH d'une solution contenant 1 % de chlorhydrate de metformine dans l'eau est de 6,68.
pKa :	pKa = 12,4
Point de fusion :	218-220° C

ESSAIS CLINIQUES

Aucun essai clinique n'a été effectué sur l'efficacité des comprimés AVANDAMET[®] (maléate de rosiglitazone/chlorhydrate de metformine). Toutefois, des études où les composants ont été administrés séparément ont établi l'efficacité, l'innocuité et les effets bénéfiques additifs de l'association. La bioéquivalence d'AVANDAMET[®] et des comprimés de rosiglitazone et de metformine administrés en concomitance a été démontrée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Un total de 670 diabétiques de type 2 ont participé à deux études à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo ou un médicament de référence, d'une durée de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité de la rosiglitazone en association avec la metformine. Le maléate de rosiglitazone, à raison d'une ou de deux prises par jour, a été ajouté au traitement des patients dont la glycémie n'était pas maîtrisée par le chlorhydrate de metformine à la dose maximale (2,5 g/jour).

Dans une étude, les sujets dont l'état n'était pas bien maîtrisé par le chlorhydrate de metformine à raison de 2,5 g/jour (glycémie plasmatique à jeun initiale moyenne de 12,0 mmol/L et taux initial moyen d'HbA_{1c} de 0,088) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir de la rosiglitazone à 4 mg une fois par jour, de la rosiglitazone à 8 mg une fois par jour ou un placebo, en plus de la metformine. L'association de metformine et de rosiglitazone (4 mg une fois par jour ou 8 mg une fois par jour) a produit une réduction significativement plus marquée de la glycémie plasmatique à jeun et de l'HbA_{1c} que la metformine seule (Tableau 6).

Tableau 6 : Paramètres glycémiques dans une étude de 26 semaines sur le maléate de rosiglitazone et le chlorhydrate de metformine en association

	Metformine 2,5 g/jour	Rosiglitazone 4 mg une fois par jour + metformine, 2,5 g/jour	Rosiglitazone 8 mg une fois par jour + metformine, 2,5 g/jour
N	113	116	110
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	11,9	11,9	12,2
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,3	-1,8	-2,7
Différence par rapport à la metformine seule (moyenne corrigée)		-2,2*	-2,9*
Répondeurs (baisse ≥ 1,7 mmol/L par rapport à la valeur initiale)	20 %	45 %	61 %
HbA_{1c} (taux)			
Valeur initiale (moyenne)	0,086	0,089	0,089
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,005	-0,006	-0,008
Différence par rapport à la metformine seule (moyenne corrigée)		-0,010*	-0,012*
Répondeurs (baisse du taux ≥ 0,007 par rapport à la valeur initiale)	11 %	45 %	52 %

* < 0,0001 par rapport à la metformine

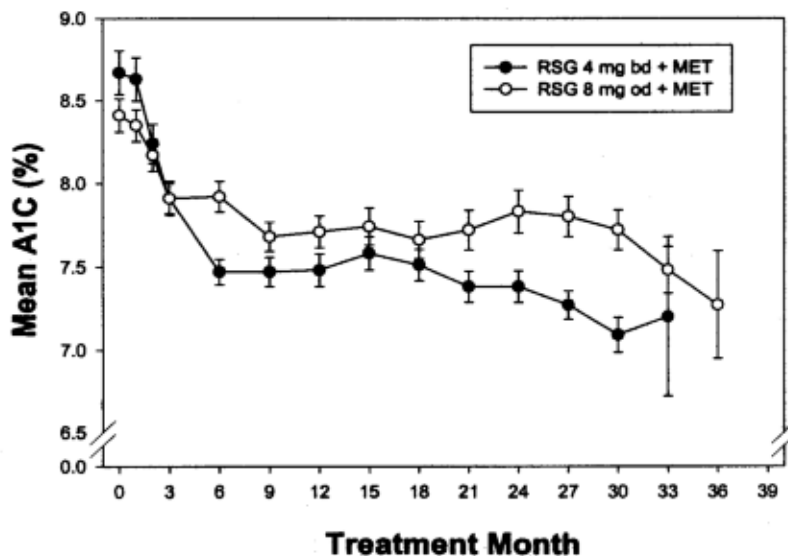
Dans une seconde étude s'étalant sur 26 semaines, les diabétiques de type 2 dont l'état n'était pas bien maîtrisé par la metformine à raison de 2,5 g/jour et ayant été assignés au groupe recevant l'association de 4 mg de rosiglitazone deux fois par jour en plus de la metformine ($n = 105$) ont affiché une amélioration statistiquement significative de l'équilibre glycémique, soit une réduction moyenne de la glycémie plasmatique à jeun de 3,1 mmol/L et du taux d'HbA_{1c} de 0,008 par rapport à la metformine seule. L'association metformine-rosiglitazone a réduit davantage la glycémie plasmatique à jeun et le taux d'HbA_{1c} que l'un ou l'autre agent en monothérapie.

Dans une troisième étude à double insu d'une durée de 24 semaines, l'efficacité de la rosiglitazone en association avec 1,0 g/jour de chlorhydrate de metformine a été comparée à l'augmentation graduelle de la dose à 2,0 g/jour de chlorhydrate de metformine. Les patients atteints du diabète de type 2 dont l'état n'était pas adéquatement maîtrisé par 1,0 g/jour de chlorhydrate de metformine ont été randomisés pour recevoir de la rosiglitazone à raison de 4 mg 2 f.p.j. en plus de 1,0 g/jour de

metformine ou 2,0 g/jour de metformine en monothérapie. Les patients recevant de la rosiglitazone ont reçu une dose initiale de 2,0 mg 2 f.p.j. pendant 8 semaines, suivi de 4 mg 2 f.p.j. pour le reste de l'étude. Les patients recevant la metformine en monothérapie ont reçu 1,5 g/jour de metformine pendant 8 semaines suivi de 2,0 g/jour pour le reste de l'étude. À la fin de la 24^e semaine, l'ajout de la rosiglitazone à 1,0 g/jour de metformine était au moins aussi efficace que 2,0 g/jour de metformine pour améliorer l'HbA_{1c} (réduction moyenne de l'HbA_{1c} de 0,0093 et 0,0071, respectivement). Au bout de la 24^e semaine, la réduction de la glycémie plasmatique à jeun par rapport au départ était significativement plus marquée avec la rosiglitazone ajoutée à 1,0 g/jour (réduction moyenne de 2,29 mmol/L) par rapport à 2,0 g/jour de metformine (réduction moyenne de 1,12 mmol/L). Un nombre significativement plus élevé de patients recevant la rosiglitazone plus 1,0 g/jour de metformine ont atteint une réduction d'au moins 0,007 par rapport au départ de l'HbA_{1c} (59,5 %) comparativement aux patients recevant 2,0 g/jour de metformine (49,5 %) ($p = 0,0247$).

Des études de prolongation ouvertes succédant à des essais contrôlés par placebo, à double insu, portant sur la rosiglitazone en association avec la metformine ont révélé une diminution des taux d'HbA_{1c} par rapport au départ de 0,087 dans le groupe recevant 4 mg 2 f.p.j. et de 0,084 % dans le groupe recevant 8 mg 1 f.p.j. à 0,071 et 0,077 respectivement au mois 30. De plus, les valeurs initiales de glycémie plasmatique à jeun dans les essais ouverts ont diminué de 10,52 mmol/L dans le groupe recevant 4 mg 2 f.p.j. et 10,36 mmol/L dans le groupe recevant 8 mg 1 f.p.j. à 7,55 mmol/L et 8,28 mmol/L respectivement au mois 30. Les figures 1 et 2 font état des réductions dans les valeurs d'HbA_{1c} et de glycémie plasmatique à jeun moyennes atteintes durant les mois de traitement qui se sont maintenues chez les patients qui ont poursuivi l'étude.

Figure 1 : Courbe du taux moyen de l'HbA_{1c}



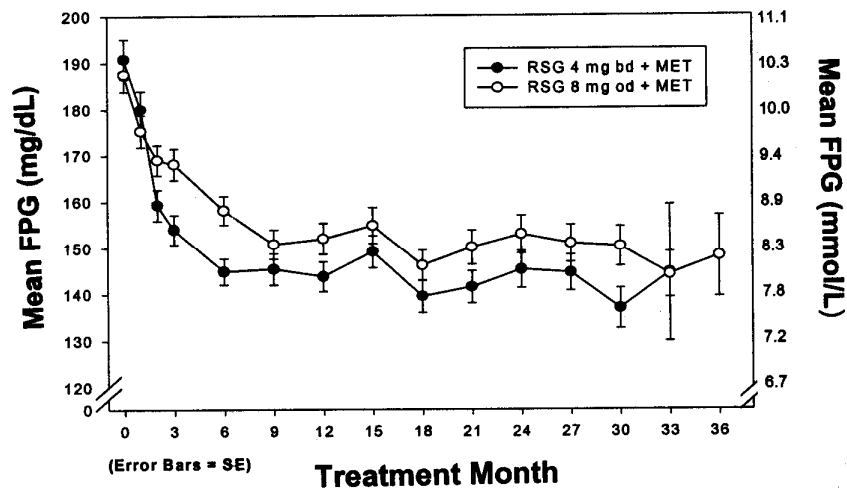
[left y axis] HbA_{1c} moyenne (%)

[x axis] Mois de traitement

Rosiglitazone 4 mg 2 f.p.j. + metformine

Rosiglitazone 8 mg 1 f.p.j. + metformine

Figure 2 : Courbe de la glycémie plasmatique à jeun moyenne



[left y axis] GPJ moyenne (mg/dL)

[right y axis] GPJ moyenne (mmol/L)

[x axis] Mois de traitement

Rosiglitazone 4 mg 2 f.p.j. + metformine

Rosiglitazone 8 mg 1 f.p.j. + metformine

(Barres représentant la valeur de l'erreur type de la moyenne)

Études cardiovasculaires

Deux études échocardiographiques effectuées chez 437 patients atteints de diabète de type 2 (une étude de 52 semaines sur la rosiglitazone à la dose de 4 mg deux fois par jour et une étude de 26 semaines à la posologie de 8 mg une fois par jour), conçues pour déceler toute modification de la masse ventriculaire gauche de 10 % ou plus, n'ont mis en évidence aucune altération de la structure et de la fonction cardiaques. Comparativement au placebo, le volume plasmatique médian a augmenté légèrement mais de façon statistiquement significative (1,8 mL/kg) chez les sujets volontaires sains traités par 8 mg de rosiglitazone une fois par jour pendant 8 semaines (voir EFFETS INDÉSIRABLES pour des précisions sur les manifestations indésirables graves d'ordre cardiovasculaire).

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe I ou II selon la New York Heart Association (NYHA) traités par la rosiglitazone présentent un risque accru de manifestations cardiovasculaires. Une étude échocardiographique de 52 semaines, à double insu et contrôlée par placebo a été menée auprès de 224 patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I ou II selon la NYHA (fraction d'éjection ≤ 45 %) sous traitement antidiabétique et d'ICC de fond. Un comité indépendant a mené une évaluation en aveugle des événements liés à la rétention de liquide (y compris l'insuffisance cardiaque congestive) et aux hospitalisations d'origine cardiovasculaire selon des critères prédéfinis (de façon arbitraire). Mis à part les événements prédéfinis, d'autres effets indésirables d'origine cardiovasculaire ont été signalés par les chercheurs. Bien qu'aucune différence dans la variation par rapport au départ des fractions d'éjection n'ait été notée entre les traitements, un plus grand nombre d'effets indésirables d'origine cardiovasculaire a été observé avec le traitement par la rosiglitazone par rapport au placebo durant l'étude de 52 semaines (Tableau 7).

Tableau 7 : Effets indésirables cardiovasculaires survenus durant le traitement par la rosiglitazone ou un placebo (en appoint avec un traitement antidiabétique et d'ICC de fond) chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (classe I ou II selon la NYHA)

Effets	Placebo	AVANDIA
	N = 114 n (%)	N = 110 n (%)
Prédéfinis arbitrairement		
Décès d'origine cardiovasculaire	4 (4)	5 (5)
Aggravation de l'ICC	4 (4)	7 (6)
avec hospitalisation jusqu'au lendemain	4 (4)	5 (5)
sans hospitalisation jusqu'au lendemain	0 (0)	2 (2)
Nouveau cas ou aggravation de l'œdème	10 (9)	28 (25)
Nouveau cas ou aggravation de la dyspnée	19 (17)	29 (26)
Hausses de la médication pour traiter l'ICC	20 (18)	36 (33)
Hospitalisation d'origine cardiovasculaire*	15 (13)	21 (19)
Signalés par le chercheur, non prédéfinis arbitrairement		
Effets indésirables ischémiques	5 (4)	10 (9)
Infarctus du myocarde	2 (2)	5 (5)
Angine	3 (3)	6 (5)

*Comprend les hospitalisations pour toute raison cardiovasculaire

Administration avec l'insuline

Pour des raisons d'innocuité, l'administration concomitante de la rosiglitazone et de l'insuline n'est pas indiquée.

Dans le cadre de deux essais de 26 semaines regroupant 611 diabétiques de type 2 aux États-Unis, on a comparé un traitement d'association maléate de rosiglitazone-insuline à une insulinothérapie. Les sujets inclus dans ces études étaient diabétiques depuis longtemps et présentaient un taux élevé d'affections médicales pré-existantes, notamment une neuropathie périphérique (34 %), une rétinopathie (19 %), une cardiopathie ischémique (14 %), une vasculopathie (9 %) et une insuffisance cardiaque congestive (2,5 %). On a observé dans ces études cliniques une fréquence plus élevée de

défaillance cardiaque et d'autres événements cardiovasculaires chez les patients sous rosiglitazone en association avec l'insuline que chez ceux recevant l'insuline et un placebo. Les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque étaient plus âgés en moyenne, avaient le diabète depuis plus longtemps et prenaient, dans la majorité des cas, la dose quotidienne plus élevée de rosiglitazone, soit 8 mg par jour. Il n'a toutefois pas été possible de déterminer dans cette population des facteurs de risque précis qui puissent aider à dépister tous les patients sous insulinothérapie d'association susceptibles de développer une insuffisance cardiaque. Trois patients sur 10 recevant un traitement d'association insulinique et ayant développé une insuffisance cardiaque pendant la phase à double insu des études portant sur des doses fixes n'avaient pas d'antécédents connus d'insuffisance cardiaque congestive ni d'affection cardiaque.

Dans les études de 26 semaines à double insu et à doses fixes, des cas d'œdème ont été signalés plus souvent dans les groupes recevant la rosiglitazone en association avec l'insuline (insuline, 5,4 % et rosiglitazone en association avec l'insuline, 14,7 %). On a signalé des cas d'apparition ou d'exacerbation d'insuffisance cardiaque congestive à une fréquence de 1 % pour l'insulinothérapie seule, puis de 2 % et de 3 % pour l'association insuline-rosiglitazone avec les doses de 4 mg et de 8 mg de rosiglitazone respectivement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans le cadre de ces études, environ 2,5 % des sujets inscrits présentaient une insuffisance cardiaque congestive (classe I/II de la NYHA). Les patients présentant une insuffisance cardiaque de classes III et IV n'étaient pas admis dans les essais cliniques.

Dans le cadre de l'analyse rétrospective de données regroupées issues d'études cliniques, une augmentation plus marquée du risque d'événements ischémiques myocardiques a été observée dans les études au cours desquelles la rosiglitazone a été ajoutée à l'insuline.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'activité antidiabétique de la rosiglitazone a été mise en évidence dans plusieurs modèles animaux de diabète de type 2 où l'hyperglycémie et/ou l'intolérance au glucose découlent de la résistance des tissus cibles à l'insuline. La rosiglitazone normalise la glycémie et réduit l'hyperinsulinémie chez les souris obèses *ob/ob*, les souris diabétiques *db/db* et les rats Zucker obèses *fa/fa*. Elle prévient également l'apparition du diabète patent dans les modèles de souris *db/db* et de rats Zucker diabétiques obèses (ZDF). Par ailleurs, la rosiglitazone prévient l'hypertension systolique, la protéinurie, les anomalies morphologiques rénales et la dysfonction rénale chez les rats Zucker ainsi que les altérations de la morphologie du pancréas observées chez les souris *db/db*, les rats ZDF et les rats Zucker *fa/fa* non traités.

Dans les modèles animaux, l'activité antidiabétique de la rosiglitazone s'est exercée par l'intermédiaire d'un accroissement de la sensibilité du foie, des muscles et du tissu adipeux à l'insuline. L'expression du transporteur de glucose insulino-dépendant GLUT-4 était augmentée dans le tissu adipeux. La rosiglitazone n'a pas provoqué d'hypoglycémie dans les modèles animaux de diabète de type 2 et d'intolérance au glucose.

TOXICOLOGIE

Aucune étude animale n'a été effectuée sur l'association de produits présente dans AVANDAMET®. Les données qui suivent sont le résultat d'études menées séparément sur la rosiglitazone et la metformine.

Maléate de rosiglitazone

Effets tératogènes

Le traitement par la rosiglitazone n'a eu aucun effet sur l'implantation et l'embryon durant le début de la gestation chez le rat, mais le traitement vers le milieu ou la fin de la gestation a été associé à une mortalité fœtale et à un retard de croissance chez le rat et le lapin. Aucun effet tératogène n'a été observé. La rosiglitazone a provoqué des anomalies placentaires (congestion du labyrinthe et augmentation pondérale) chez le rat (≥ 3 mg/kg/jour), mais non chez le lapin à la dose de 100 mg/kg/jour. Le traitement de rates durant la gestation et jusqu'à la fin de la lactation a entraîné une diminution de la taille des portées, de la viabilité néonatale et de la croissance postnatale, avec retard de croissance réversible passé la puberté. La dose à effet nul sur le placenta, l'embryon ou le fœtus et la progéniture a été de 0,2 mg/kg/jour (ASC = 11,94 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) chez le rat et de 15 mg/kg/jour (ASC = 12,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) chez le lapin.

Altération de la fertilité

La rosiglitazone n'a eu aucun effet sur l'accouplement et la fertilité des rats mâles à une dose maximale de 40 mg/kg/jour. Elle a entraîné une altération du cycle œstral (≥ 2 mg/kg/jour) et une réduction de la fertilité (40 mg/kg/jour) chez les rates, reliées à une baisse des concentrations plasmatiques de progestérone et d'œstradiol; la dose de 0,2 mg/kg/jour (ASC = 11,94 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) n'a pas exercé cet effet. Chez le singe, la rosiglitazone (0,6 et 4,6 mg/kg/jour [ASC : 8,21 et 44,14 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$]) a réduit le pic sérique d'œstradiol en phase folliculaire, entraînant une réduction de la montée d'hormone lutéinisante, une décroissance du taux de progestérone en phase lutéale et une aménorrhée. Ces effets semblent se produire par l'intermédiaire d'une inhibition directe de la stéroïdogénèse ovarienne, qui serait un effet de classe des thiazolidinediones.

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de cancérogénicité s'étalant sur deux ans ont été effectuées chez des souris Charles River CD-1 à des doses de 0,4, 1,5 et 6 mg/kg/jour administrées dans la nourriture et chez des rats Sprague-Dawley à des doses orales (gavage) de 0,05, 0,3 et 2 mg/kg/jour (doses les plus élevées équivalant à environ 10-20 fois l'ASC obtenue avec la dose maximale recommandée chez l'humain [8 mg/jour]). La rosiglitazone n'a pas eu d'effet cancérogène chez la souris. L'incidence d'hyperplasie adipeuse a été accrue chez la souris aux doses supérieures à 1,5 mg/kg/jour (environ 2 fois l'ASC chez l'humain). Chez le rat, on a observé une augmentation significative de l'incidence de tumeurs bénignes du tissu adipeux (lipomes) aux doses supérieures à 0,3 mg/kg/jour (environ 2 fois l'ASC chez l'humain). Ces changements prolifératifs chez les deux espèces seraient dus à une pharmacostimulation excessive continue du tissu adipeux et semblent être spécifiques aux rongeurs.

La rosiglitazone ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène au cours des tests suivants : tests de mutation génique *in vitro* (souches bactériennes), test d'aberrations chromosomiques *in vitro* (lymphocytes humains), formation de micronoyaux *in vivo* chez la souris et synthèse non programmée d'ADN *in vivo/in vitro* chez le rat. L'incidence de mutation a doublé lors du test sur les lymphomes de souris *in vitro* à des concentrations toxiques de 150 à 200 µg/mL, mais cet effet a été considéré comme spécifique de système et sans conséquence.

Cardiovasculaire – rénal

Le traitement par la rosiglitazone a occasionné une augmentation du poids du cœur chez la souris (≥ 3 mg/kg/jour), le rat (≥ 5 mg/kg/jour) et le chien (≥ 2 mg/kg/jour). Il y avait accroissement du poids avant et après assèchement des œdèmes et hausse de la teneur en protéines totales du cœur. Une analyse morphométrique a révélé une hypertrophie du ventricule gauche, et les échocardiographies ont mis en évidence un accroissement de la masse ventriculaire gauche et une augmentation proportionnelle de la surface de la paroi et du volume de la lumière du ventricule gauche. La dose sans effet pour l'hypertrophie cardiaque était de 0,5 à 2 mg/kg chez les souris, les rats et les chiens dans des études d'une durée maximale de 52 semaines.

Dans les études précliniques, les thiazolidinediones ont occasionné une expansion du volume plasmatique et une hypertrophie cardiaque provoquée par la précharge. L'hypertrophie cardiaque était une conséquence adaptative de l'augmentation de la précharge, mise en évidence par un accroissement de la pression exercée sur la paroi du ventricule en fin de diastole, sans contribution de la postcharge. L'augmentation de la précharge découle de l'expansion du volume plasmatique due à l'augmentation de la rétention hydrosodée par les reins sous l'effet d'un apport sanguin accru à certains tissus (en particulier le tissu adipeux, le tissu cutané et le tissu gastro-intestinal) et d'une légère vasorelaxation.

Hépatique

On a noté une légère augmentation du poids du foie chez les rates (≥ 5 mg/kg/jour), mais aucun effet chez les rats mâles (40 mg/kg) ni chez les souris mâles ou femelles (20 mg/kg). Seuls les chiens ont affiché une hausse de l'activité des enzymes plasmatiques (surtout de l'ALT) à des doses de 0,5 mg/kg ou plus. Des signes de régénération hépatocellulaire et de stress oxydatif ont été relevés chez les chiens présentant une hausse du taux d'ALT. L'hépatotoxicité spécifique à l'espèce canine serait imputable à une plus grande formation de métabolites toxiques chez cette espèce et non à l'exposition à la substance mère.

Système endocrinien

Chez les rates seulement, on a observé une réduction du poids des ovaires accompagnée de la réduction ou de l'absence des corps jaunes aux doses ≥ 5 mg/kg, ainsi qu'une augmentation du poids de l'hypophyse avec hyperplasie des cellules lactotropes aux doses $\geq 0,2$ mg/kg. Ces modifications ovariennes et pituitaires ont été attribuées à une réduction plus marquée de la synthèse d'estradiol et de progestérone dans les ovaires, avec une hausse nette du rapport entre la concentration plasmatique d'estradiol et la concentration plasmatique de progestérone. Bien que les variations des taux d'hormones stéroïdes provoquant un œstrus persistant et une hyperplasie des cellules lactotropes chez les rates soient spécifiques au sexe et à l'espèce, la réduction des taux d'estradiol et de progestérone chez le macaque a causé une aménorrhée. La fréquence des cas de dysfonction menstruelle signalés au cours des essais cliniques a été faible et semblable à celle qui a été associée au placebo (0,4 % avec la rosiglitazone et avec le placebo).

Chlorhydrate de metformine

Carcinogénèse et mutagenèse

Des études de cancérogénicité de longue durée ont été effectuées chez le rat (administration pendant 104 semaines) et la souris (administration pendant 91 semaines) à des doses pouvant atteindre 900 mg/kg/jour et 1500 mg/kg/jour respectivement. Dans les deux cas, ces doses sont environ quatre fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain pour la composante metformine d'AVANDAMET[®], soit 2000 mg, selon les comparaisons des surfaces corporelles. Aucun signe de cancérogénicité liée à la metformine n'a été observé chez les rats mâles et femelles. De même, le pouvoir tumorigène de la metformine semblait être nul chez les rats mâles. En revanche, une incidence accrue de polypes bénins du stroma utérin a été relevée chez les rates recevant 900 mg/kg/jour.

La metformine s'est révélée dépourvue de pouvoir mutagène selon les tests suivants : test de Ames (*S. typhimurium*), test de mutation génique (cellules de lymphome de souris) ou test d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats du test de formation de micronoyaux *in vivo* chez la souris ont également été négatifs.

Altération de la fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été altérée par la metformine administrée à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour, ce qui représente environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain pour la composante metformine d'AVANDAMET[®] selon les comparaisons des surfaces corporelles.

Effets tératogènes

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à une exposition à environ deux (rat) et six (lapin) fois la dose quotidienne maximale recommandée de 2000 mg chez l'humain selon les comparaisons des surfaces corporelles. La détermination des concentrations fœtales a mis en évidence une barrière placentaire partielle à la metformine.

RÉFÉRENCES

1. Alberti KG, Natrass M. Lactic Acidosis, Lancet 1977; 2(8027):25-29.
2. American Diabetes Association. Detection and management of lipid disorders in diabetes. Diabetes Care 1993; 16(5):828-834.
3. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta-hydroxysteroid hydrogenase. J Biol Chem. 2001; 276(20):16767-71.
4. AVANDIA[®], Monographie de produit, 2001
5. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Eng J Med 1996; 334(9):574-79.
6. Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. Drugs: Adis New Drug Profile, Rosiglitazone. Drugs 1999; 57(6):921-930
7. Beckmann, R.: Absorption, distribution in the organism and elimination of metformin. Diabetologia 1969; 5(5):318-324.
8. Benoit R, Lacroix A, D'Amico P, Pesant P, Matte R. Lactic acidosis and phenformin. Union Med Can 1976; 105(12): 1810-1814.
9. Berger W *et al.* Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides. Jour. Diab. Hôtel-Dieu Paris, 239.258, 1975.
10. Bermond, P. The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on this parameter. X^e Congrès de la Fédération internationale de diabétologie, Stockholm, 1967. Ed. Excerpta Medica F. Amsterdam, 1968.
11. Biron, P. Metformin monitoring. Can Med Assoc J 1980; 123(1):11-12.
12. Bouaziz, PI. Apport à l'étude de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sous thérapie diabétique. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1966.
13. Campbell IW. Antidiabetic drugs present and future: will improving insulin resistance benefit cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus? Drugs 2000; 60(5):1017-1028.
14. Carey DG, Cowen GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N *et al.* Effect of Rosiglitazone on Insulin Sensitivity and Body Composition in Type 2 Diabetic Patients. Obesity Research, octobre 2002; 10(10):1008-1015.
15. Chan LY, Yeung JH, Lau TK. Placental transfer of rosiglitazone in the first trimester of pregnancy. Fertility and Sterility 2005; 83(4):955-8.

16. Cohen RD. The relative risks of different biguanides in the causation of lactic acidosis. *Research and Clinical Forums*, 1:(4) 125-134, 1979.
17. Cohen Y *et al.* Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N.N. Diméthylbiguanide, marqué au C¹⁴ *Thérapie* 109-120, 1961.
18. Cohen Y, Hirsch C. Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral marqué au C¹⁴, le N.N. Diméthylbiguanide, après administrations répétées. *Thérapie* XXIII, 1185-1191, 1968.
19. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6(2):89-131.
20. Daubresse, JC *et al.* Acidose lactique et thérapeutique par biguanides. *Méd. et Hyg.* 1168,1975.
21. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med.* 1993; 329(14): 977-986.
22. Debry G *et al.* Étude du mode d'excrétion du N.N. Diméthylbiguanide chez le diabétique adulte. *Thérapie* 1963 ; XX: 351-358.
23. Derot M *et al.* Retrospective study of the cardiovascular fate of 190 patients treated for 5 year or more with biguanides alone. *Résumés, 11^e assemblée annuelle, Munich Sept., 1975.*
24. DiCicco R, Allen A, Jorkasky D, Carr A, Freed M. Lack of pharmacokinetic drug interaction between rosiglitazone (BRL49653) and metformin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(2):Abs P1-75.
25. DiCicco R, Allen A, Carr A, Fowles S, Jorkasky D, Freed M. Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 2000; 40:1280-1285.
26. Duval D. Contribution à l'étude de l'action hypoglycémiant des biguanides. Thèse de Doctorat en médecine, Paris, 1960.
27. Duwoos H, Bertrand CM, Husson A, Cramer J, Tayot J. Hyperlactacidémie réversible induite par la phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires. *Presse Med.* 78: 23-26, 1970.
28. Finegood DT, McArthur MD, Dunichand-Hoedl A *et al.* The PPAR[gamma] Agonist, Rosiglitazone, Reverses Hyperinsulinemia and Promotes Growth of Islet β -cell Mass. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):A47. Résumé 0182.
29. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T *et al.* β -Cell Mass Dynamics in Zucker Diabetic Fatty Rats, Rosiglitazone Prevents the Rise in Net Cell Death. *Diabetes* 2001; 50(5):1021-1029.

30. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000;283(13): 1695-1702. Erratum published due to incorrect wording and data presentation - *JAMA* 2000; 284(11)1384.
31. Fonseca V, Biswas N, Salzman A. Once-daily rosiglitazone (RSG) in combination with metformin (MET) effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(S1):A100, Abs 431. (Affiche 431, 59^e assemblée de l'American Diabetes Association, San Diego, Californie. Du 19 au 22 juin 1999.)
32. Fonseca V, Biswas N, Salzman A. Rosiglitazone in combination with metformin effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42(S1):A230, Résumé 864.
33. Freed MI, Millet A, Inglis AM *et al.* Rosiglitazone, a PPAR-gamma Agonist, Does Not Alter the Pharmacokinetics of Nifedipine, a Cytochrome P450 3A4-Substrate. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):A94. Résumé 0368.
34. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR *et al.* Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(9): 947-952.
35. Freed MI, Miller A, Jorkasky D *et al.* Rosiglitazone Pharmacokinetics Are Not Affected by Coadministration of Ranitidine. *Diabetes*. 1998; 47(suppl 1): A353.
36. Gasic S, Bodenbun Y, Nagamani M, Green A, Urban RJ. Troglitazone Inhibits Progesterone Production in Porcine Granulosa Cells. *Endocrinology* 1998; 139(12): 4962-4966.
37. GLUCOPHAGE[®], Monographie de produit, 2006
38. GLUCOPHAGE[®], Renseignements thérapeutiques É.-U., 2001.
39. Gomez-Perez FJ, Fanghannel-Salmon G, Berry RA, Warsi G, Gould EM. Rosiglitazone-metformin combination therapy improves glycemic control in Mexican patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A436 , Résumé 1818-PO.
40. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of Rosiglitazone Treatment on Nontraditional Markers of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2002; 106(6):679-684.
41. Hermann LS. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabète et métabolisme* 1979; 5(3):233-245.
42. Hermann LS. Metabolic effects of Metformin in relation to clinical effects and side effects in Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium, series published by the Royal Society of Medicine 1981; 48:17-43.

43. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner R. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999; 48(9): 1779-1786.
44. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner R. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999; 42(6): 678-687.
45. Holle A, Mangeis W, Dreyer M, Kuhnau J, Rudiger HW. Biguanide treatment increases the number of insulin receptor sites on human erythrocytes. *The New Engl J Med* 1981; 305(10):563-566.
46. Hunt J A, Catellier C, Dupre J, Gardiner RJ, McKendry JB, Toews CJ *et al.* The use of phenformin and metformin. *Can Med Assoc J* 1977; 117(5):429-430.
47. Inglis AML, Miller AK, Thompson KA. Coadministration of rosiglitazone and acarbose (A): lack of clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):A353. Résumé 1366.
48. Irsigler, K. Glucoseutilisation and Plasmaliporide bei adiposen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanide (GLUCOPHAGE®). *wiener med. Wsch.*1969; 119:191-194.
49. Isnard F, Lavieuvville M. Acidose lactique et biguanides. État actuel de la question en France. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 1977; 362-375.
50. Iozzo P, Hallsten K, Oikonen V, Virtanen KA, Parkkola R, Kempainen J *et al.* Effect of Metformin and Rosiglitazone Monotherapy in Insulin-mediated Hepatic Glucose Update and Their Relation to Visceral Fat in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2069-2074.
51. Joncas F. Évaluation clinique de GLUCOPHAGE® pour le traitement du diabète de l'adulte. Hôpital Maisonneuve, Montréal. *L'Union Médicale du Canada*, Numéro de janvier 1972.
52. Jones T, Jones NP, Sautter M. Addition of rosiglitazone to metformin is effective in obese, insulin resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(S1):A191, Résumé 735.
53. Jones T, Jones NP, Sautter M. Rosiglitazone: Effective when added to metformin in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2000; 50(suppl 1):P308. Affiche 308 présentée dans le cadre de la 17^e Assemblée de l'IDF (International Diabetes Foundation), Mexico City, Mexico, du 5 au 10 novembre 2000.
54. Jones NP, Mather R, Owen S, Porter LE, Patwardhan R. Rosiglitazone: Long term efficacy in combination with metformin or as monotherapy. Affiche 307 présentée dans le cadre de la 17^e Assemblée de l'IDF (International Diabetes Foundation), Mexico City, Mexico, du 5 au 10 novembre 2000. *Diab Res Clin Pract* 2000; 50(suppl 1):P307.
55. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2(2):120-126.

56. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121(9):641-647.
57. Kreider M, Miller E, Patel J. Rosiglitazone is safe and well tolerated as monotherapy or combination therapy in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1999; 48(Suppl 1):A117. Affiche 506 présentée dans le cadre de la 59^e Assemblée de l'American Diabetes Association, San Diego, Californie, du 19 au 22 juin 1999.
58. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PF *et al.* Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in Men: Prospective results from the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1997; 95(1): 69-75.
59. Laurendeau E *et al.* Traitement du diabète sucré chez des patients âgés, hospitalisés avec le N.N. Diméthylbiguanide (GLUCOPHAGE[®]). Hôpital Notre-Dame de la Merci. Montréal, 1970. Ref Lab. Franca (non publié).
60. Lefebvre P *et al.* Le mécanisme d'action des biguanides. Biguanides et sécrétion insulinique. Congrès International de Diabétologie de Rémini, 1968.
61. Leonard T, Bakst A, Warsi G, Bonora E. Rosiglitazone may reduce insulin resistance-related cardiovascular disease risk in type 2 diabetes patients. Affiche 852 présentée dans le cadre de la 37^e Assemblée annuelle de l'EASD. Glasgow, Scotland, du 9 au 13 septembre 2001.
62. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21(12): 2191-2192.
63. Maheux P, Berry RA, Warsi GG, Gould EM. Rosiglitazone-Metformin combination improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Affiche 168 présentée dans le cadre du Congrès et de l'Assemblée annuelle ACD/CSEM Professional Conference. Edmonton, Alberta, du 17 au 20 octobre 2001.
64. Mainguet P, Lauvaux JP, Franckson JR. Intestinal glucose absorption in diabetic patients after acute administration of dimethylbiguanide. *Diabete* 1972; 20(1) :39-42.
65. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A *et al.* Antidiabetic PPAR(-Activator Rosiglitazone Reduces MMP-9 Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(2): 283-288.
66. McKlish A. Toxicité du N.N. Diméthylbiguanide chez le chien Beagle. Centre de recherches Laval, Quebec (1970). Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié) 1970.
67. Meyer F, Ipaktchi M, Clauser H. Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanides hypoglycémisants. Journée annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 341-347, 1967.

68. Miller E, Patel J, Reichel N, Granett J. BRL 49653 (a thiazolidinedione) is Well Tolerated and Has No Effect on LV Mass Following 12 Weeks Treatment in NIDDM patients. *Diabetes* 1997; 46(suppl 1):96A. Résumé 0377.
69. Oakes ND, Kennedy CJ, Jenkins AB, Laybutt DR, Chisholm DJ, Kraegen EW. A New Antidiabetic Agent, BRL 49653, Reduces Lipid Availability and Improves Insulin Action and Glucoregulation in the Rat. *Diabetes* 1994; 43(10):1203-1210.
70. Patel J, Miller E, Patwardhan R, The Rosiglitazone 011 Study Group. Rosiglitazone (BRL49653) Monotherapy Has Significant Glucose Lowering Effect in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):A17. Résumé 0067.
71. Patwardhan R, Porter LE, Jones NP. Long-term efficacy of rosiglitazone as monotherapy or combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Affiche 1826 présentée dans le cadre de l'Assemblée de la US Society of Endocrinology, juin 2000.
72. Pelletier G *et al.* Étude de toxicité chronique de N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de recherche Laval, Québec. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publiée).
73. Pelletier G *et al.* Étude tératologique avec le N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec. Ref. laboratoires Franca Inc. (non publiée) 1970.
74. Pignard, P. Dosage spectrométrique du N.N. Diméthylbiguanide dans le sang et l'urine. *Annales de Biologie Clinique* 1962; 20:225-233.
75. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The Effect of Rosiglitazone a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Agonist, on Markers of Endothelial Cell Activation, C-Reactive Protein, and Fibrinogen Levels in Non-Diabetic Coronary Artery Disease Patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(10): 1757-1763.
76. Smith S, Boam D, Bretherton-Watt D. Rosiglitazone Increases Pancreatic Islet Area, Density and Insulin Content, but not Insulin Gene Expression. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):A18. Résumé 0072.
77. Smith S, Boam D, Cawthorne M. Rosiglitazone Improves Insulin Sensitivity and Reduces Hyperexpression of Insulin and Amylin mRNA's in Pancreatic Islets. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):A94. Résumé 3065.
78. Smith SA, Cawthorne MA, Coyle PJ. BRL 49653 Normalises Glycaemic Control in Zucker fa/fa Rats by Improving Hepatic and Peripheral Tissue Sensitivity to Insulin. *Diabetologia* 1993; 36(suppl 1):A184. Résumé 707.
79. Sterne J. Oral Hypoglycemic agents. *Medicinal Chemistry* 1969; 9(5):193-294.
80. Sterne J.M *et al.* Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977; 14:41-56.

81. Sterne J. Pharmacology and mechanism of action of the antidiabetic biguanides. Article lu à Moscou, avril 1977, non publié.
82. Stowers JM. Long-term therapy with biguanides in: Biguanide Therapy Today, International Congress and Symposium, Series published by the Royal Society of Medicine, 48:49-57, 1981.
83. Stowers JM, Borthwick LJ. Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977; 14(1):41-56.
84. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheninikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effect of Rosiglitazone and Metformin on Liver Fat Content, Hepatic Insulin Resistance, Insulin Clearance, and Gene Expression in Adipose Tissue in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004; 53:2169-2176.
85. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
86. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 34: 405-412.
87. Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R *et al*. Differential Effects of Rosiglitazone and Metformin on Adipose Tissue Distribution and Glucose Uptake in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes*. 2003; 52: 283-290.
88. Wang TD, Chen WJ, Lin JW *et al*. Effects of Rosiglitazone on Endothelial Function, C-Reactive Protein, and Components of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Patients With the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 362-365.
89. Vague P. Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses. *Le Diabète* 1970; 18:35-39.
90. Vermulen A, Rottiers R. Influence of dimethylbiguanide (metformin) on carbohydrate metabolism in obese, non diabetic women. *Diabetologia* 1972; 8:8-11.
91. Werner AL, Travaglini MT. A Review of Rosiglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* 2001; 21(9):1082-1099.
92. Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Holman GD, Kozka IJ *et al*. Repeat Treatment of Obese Mice With BRL 49653, a New and Potent Insulin Sensitizer, Enhances Insulin Action in White Adipocytes. *Diabetes* 1995; 44(9):1087-1092.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr AVANDAMET® comprimés de maléate de rosiglitazone/chlorhydrate de metformine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » d'AVANDAMET® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AVANDAMET®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ce dépliant jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre tous vos comprimés parce que vous aurez peut-être besoin de le consulter de nouveau.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

AVANDAMET® est un médicament utilisé en plus de la diète et de l'exercice pour réduire le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les patients atteints de diabète de type 2 (non insulino-dépendant) lorsque tous les autres antidiabétiques pris par voie orale (par la bouche) n'ont pas permis de réduire suffisamment la glycémie ou ne conviennent pas.

Avant de prendre AVANDAMET®, votre médecin discutera de ses bienfaits possibles et de ses effets secondaires possibles afin de décider s'il vous convient. Votre médecin vous demandera de lire et de signer un formulaire confirmant que vous comprenez les risques cardiovasculaires associés à AVANDAMET®.

Pour favoriser l'efficacité d'AVANDAMET®, vous devez continuer de faire de l'exercice et suivre le régime alimentaire recommandé pour votre diabète tout en prenant AVANDAMET®.

Les diabétiques ont des problèmes liés à l'insuline. L'insuline est sécrétée par un organe qui s'appelle le pancréas. En fait, ce sont les cellules bêta du pancréas qui sécrètent l'insuline. L'insuline est une hormone (substance chimique naturelle de l'organisme) qui permet aux cellules de l'organisme d'absorber le glucose (c'est-à-dire le sucre) qui circule dans le sang pour fournir de l'énergie.

Les personnes atteintes du **diabète de type 2** ne produisent pas suffisamment d'insuline ou les tissus de l'organisme y sont moins sensibles. Ils ne répondent plus aussi bien à l'insuline, un peu comme s'ils n'entendaient plus les signaux émis par l'insuline. Ce phénomène s'appelle « insulino-résistance ».

Lorsque le sucre s'accumule dans le sang, il peut s'ensuivre des problèmes médicaux graves, y compris des lésions aux reins, une maladie cardiaque, des amputations et la cécité. Le premier objectif du traitement du diabète est d'abaisser le taux de sucre dans le sang (ce qu'on appelle la « glycémie ») pour le ramener à la normale. L'abaissement et la maîtrise de la glycémie peuvent prévenir ou retarder l'apparition de complications telles que les maladies du cœur, les maladies des reins et la cécité.

Les effets de ce médicament :

AVANDAMET® réunit en un seul comprimé deux médicaments qui abaissent la glycémie, la rosiglitazone (AVANDIA®) et la metformine. Ces deux médicaments agissent de concert pour vous aider à atteindre un meilleur équilibre glycémique. La rosiglitazone aide votre organisme à utiliser l'insuline naturelle en rendant les tissus plus sensibles à l'insuline. Les tissus sont davantage en mesure d'entendre les signaux émis par l'insuline, ce qui signifie qu'ils absorberont le sucre plus facilement. La metformine aide votre organisme à réduire la quantité de sucre produite par le foie.

Ensemble, ces deux médicaments peuvent vous aider à normaliser votre glycémie.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou souffrez d'insuffisance cardiaque (lorsque le cœur n'arrive pas à pomper suffisamment de sang dans les autres organes du corps), consultez votre médecin. Un des deux médicaments qui composent AVANDAMET®, la rosiglitazone peut provoquer une rétention de liquide ce qui peut aggraver certains problèmes cardiaques ou entraîner une insuffisance cardiaque, une enflure ou un gain de poids.
- Si vous présentez une atteinte ou une insuffisance rénale (fonctionnement des reins réduit).
- Si vous êtes allergique à AVANDAMET® ou à l'un de ses constituants.
- Si vous êtes atteint d'acidocétose diabétique (taux dangereusement élevés de cétones indiquant que l'organisme ne produit pas suffisamment d'insuline).
- Si vous avez souffert d'un état appelé acidose lactique. L'acidose lactique est causée par une accumulation d'acide lactique dans le sang. En raison du risque d'acidose lactique, vous ne devez pas prendre AVANDAMET® si :
 - vous faites une consommation excessive d'alcool (consommation chronique ou consommation occasionnelle excessive);
 - vous souffrez d'une grave déshydratation (perte d'une grande quantité de liquides biologiques);
 - vous souffrez d'une infection sévère ou d'un traumatisme physique grave p. ex., une intervention chirurgicale ou pendant la phase de récupération post-opératoire;
 - vous êtes victime d'un problème de santé grave tel

que crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral ou vous présentez des troubles cardiaques ou respiratoires sévères;

- vous êtes âgé de 80 ans ou plus et votre fonction rénale n'a PAS été vérifiée.
- Si vous souffrez de graves problèmes de foie.
- Si vous êtes atteint de diabète de type 1, ce qui nécessitera un traitement différent.
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Le traitement par AVANDAMET® devra être temporairement interrompu si vous allez subir certains types de radiographie avec injection d'agents de contraste.

L'ingrédient médicamenteux est :

Les comprimés AVANDAMET® renferment deux constituants actifs, soit le maléate de rosiglitazone et le chlorhydrate de metformine en un seul comprimé.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol 400, povidone 29-32, stéarate de magnésium ainsi que l'un ou plusieurs des ingrédients suivants : oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

La présentation :

Comprimés de maléate de rosiglitazone/chlorhydrate de metformine 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg, 4 mg/500 mg, 2 mg/1000 mg et 4 mg/1000 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- AVANDAMET®, qui renferme de la rosiglitazone, peut accroître le risque de problèmes cardiaques graves, y compris :
 - insuffisance cardiaque
 - angine (douleurs thoraciques)
 - crise cardiaque (infarctus du myocarde)
 - rétention de liquide (avec ou sans gain de poids rapide)
- AVANDAMET® ne doit pas être utilisé si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques.

Avant de prendre AVANDAMET®, parlez à votre médecin pour connaître les autres options de traitement de votre diabète.

Avant de commencer à prendre AVANDAMET® ou durant le traitement, mentionnez à votre médecin tous les problèmes médicaux que vous présentez, y compris si :

- vous avez déjà fait de l'œdème (enflure aux poignets, mains, pieds ou chevilles);
- vous avez reçu un diagnostic d'angine (douleurs thoraciques) ou avez déjà subi une crise cardiaque;
- vous présentez des facteurs de risque cardiaque tels tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie ou antécédents familiaux de crise cardiaque;
- vous prenez des dérivés nitrés (nitroglycérine ou dinitrate d'isosorbide);
- vous souffrez d'une maladie oculaire diabétique appelée œdème maculaire (enflure dans la partie arrière de l'œil);
- vous avez des problèmes de foie;
- vous allaitez;
- vous êtes enceinte ou songez à le devenir;
- vous n'approchez pas l'âge de la ménopause mais avez déjà cessé d'ovuler (p. ex. en cas de polykystose ovarienne). AVANDAMET® pourrait faire redémarrer l'ovulation, ce qui veut dire que vous pourriez tomber enceinte. Il faudrait donc discuter des moyens de contraception efficaces avec votre médecin (p. ex., des contraceptifs hormonaux en comprimés).
- vous allez subir une intervention chirurgicale ou des radiographies spécialisées nécessitant l'injection d'agents de contraste (substances permettant au médecin de visualiser les tissus plus clairement). Le traitement par AVANDAMET® devra être temporairement interrompu dans de tels cas.

Des fractures, généralement au niveau de la main, du haut du bras ou du pied, ont été observées chez des personnes prenant de la rosiglitazone, un des ingrédients actifs d'AVANDAMET®. Parlez à votre médecin du risque de fractures.

Des cas de diminution de la densité minérale des os de la hanche et des vertèbres (une mesure de la résistance osseuse fondée sur la quantité de calcium et autres minéraux dans vos os) ont été signalés chez les hommes et les femmes prenant de la rosiglitazone.

Des problèmes musculaires, y compris une sensibilité, une faiblesse ou une douleur inexplicable ont été observés chez des personnes prenant la rosiglitazone, un des ingrédients actifs d'AVANDAMET®. Parlez à votre médecin si vous présentez ces symptômes. Si vous remarquez, en plus de vos problèmes musculaires, que votre urine est brunâtre ou décolorée, cessez de prendre AVANDAMET® et communiquez avec votre médecin sans tarder.

La sécurité et l'efficacité d'AVANDAMET® n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. Par conséquent, la prise d'AVANDAMET® n'est pas recommandée chez ces patients.

L'administration d'AVANDAMET® en association avec l'insuline n'est pas approuvée, par conséquent la prise d'AVANDAMET® n'est pas recommandée avec l'insuline.

L'administration d'AVANDAMET[®] en association avec une sulfonylurée n'est pas approuvée, par conséquent la prise d'AVANDAMET[®] n'est pas recommandée avec une sulfonylurée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

AVANDAMET[®] peut avoir un effet sur la manière dont agissent d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur la manière dont agit AVANDAMET[®]. Les médicaments qui peuvent interagir avec les deux ingrédients actifs d'AVANDAMET[®] (rosiglitazone et metformine) comprennent : la digoxine et la quinidine (utilisées pour traiter l'insuffisance cardiaque et l'arythmie), le gemfibrozil (utilisé pour abaisser les taux de cholestérol et de triglycérides dans votre sang), le méthotrexate (utilisé pour traiter le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde), la morphine (utilisée pour soulager la douleur intense), la ranitidine (utilisée pour traiter les ulcères et le reflux gastroœsophagien pathologique (GERD) et la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose).

Maintenez une liste de tous les médicaments que vous prenez et partagez-la avec votre médecin et votre pharmacien, y compris les médicaments d'ordonnance (ceux que votre médecin vous a prescrits) et les médicaments en vente libre (ceux que vous achetez à la pharmacie comme des médicaments contre le rhume et les allergies) ou les produits naturels (produits à base d'herbes médicinales).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose initiale habituelle d'AVANDAMET[®] dépend de votre traitement antérieur par la metformine (GLUCOPHAGE[®]) et la rosiglitazone (AVANDIA[®]). Votre médecin choisira la dose d'AVANDAMET[®] qui vous conviendra le mieux.

AVANDAMET[®] doit être pris par la bouche au moment des repas. Votre médecin pourrait devoir ajuster votre dose jusqu'à ce que votre glycémie soit mieux maîtrisée. AVANDAMET[®] peut commencer à faire effet 1 à 2 semaines après le début de votre traitement. Il peut s'écouler de huit à douze semaines avant que le médicament exerce son plein effet.

Mesurez votre glycémie régulièrement selon les directives de votre médecin.

Rappel : ce médicament n'a été prescrit qu'à vous seul. Ne le donnez à personne d'autre.

Prenez AVANDAMET[®] chaque jour selon les directives de votre médecin. AVANDAMET[®] peut aider à maîtriser votre glycémie seulement si vous le prenez régulièrement.

Surdosage :

La prise d'une trop grande quantité de n'importe quel médicament peut poser un danger.

En cas d'une surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

Prenez un comprimé aussitôt que vous vous rendez compte de votre oubli. Puis prenez la dose suivante au moment habituel. Il ne faut jamais prendre trois doses le même jour pour tenter de corriger l'oubli du jour précédent. Si vous omettez de prendre AVANDAMET[®] pendant une journée entière, prenez votre dose comme d'habitude le lendemain. N'essayez pas de vous rattraper en prenant des comprimés supplémentaires.

Analyses cliniques et de laboratoire recommandées pendant le traitement par AVANDAMET[®] :

Votre médecin pourrait vous faire passer des tests de glycémie sanguine additionnels afin de vérifier votre réponse au traitement par AVANDAMET[®].

Votre médecin pourrait également vous faire passer un test sanguin de contrôle du fonctionnement de votre foie avant le début de votre traitement par AVANDAMET[®] et faire répéter ce test périodiquement pendant que vous prenez ce médicament.

Votre médecin devrait vous examiner les yeux régulièrement. De rares cas ont été signalés où des patients ont présenté des changements oculaires attribuables à une enflure dans la partie arrière de l'œil durant leur traitement par AVANDAMET[®].

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires très fréquents (pouvant affecter une personne sur 10 ou plus) :

- Maux d'estomac tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée et les dérangements d'estomac. Le cas échéant, ces effets se produisent généralement au cours des premières semaines du traitement. La prise d'AVANDAMET[®] au moment des repas peut atténuer ces effets secondaires.

Effets secondaires fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Anémie (diminution du nombre des globules rouges) pouvant vous faire sentir très faible ou fatigué.
- Douleurs thoraciques (angine)
- Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire (accumulation de liquide dans les poumons). Les

symptômes d'insuffisance cardiaque comprennent un essoufflement, un épuisement qui survient facilement à la suite d'une activité physique légère comme la marche, une fatigue inhabituelle, un souffle court lors des réveils nocturnes, une enflure au niveau des chevilles ou des pieds et un gain de poids exceptionnellement rapide.

L'essoufflement est un symptôme lié à la présence de liquide dans les poumons pouvant être très grave ou s'aggraver en position allongée. Cessez de prendre AVANDAMET® et communiquez avec votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes.

- Constipation
- Œdème (rétention de liquide ou enflure) pouvant entraîner ou aggraver l'insuffisance cardiaque. Communiquez avec votre médecin si vous remarquez une enflure au niveau des membres (bras et jambes, mains et pieds), si vous présentez un gain de poids rapide, si vous éprouvez de la fatigue inhabituelle, des troubles respiratoires ou un essoufflement. Bien qu'ils ne soient pas spécifiques, ces symptômes peuvent annoncer des problèmes cardiaques ou d'insuffisance cardiaque. Surveillez de près ces symptômes si vous prenez la dose la plus élevée de rosiglitazone (8 mg) dans AVANDAMET® étant donné que la rétention de liquide est plus fréquente.
- Fractures, généralement au niveau de la main, du haut du bras ou du pied. Parlez à votre médecin du risque de fractures.
- Légère hausse du taux de cholestérol total. Le cholestérol total est composé de « bon cholestérol » (C-HDL) et de « mauvais cholestérol » (C-LDL) et l'équilibre entre les deux est plus important que le cholestérol total. AVANDAMET® n'affecte pas l'équilibre entre le bon et le mauvais cholestérol. Si vous avez des préoccupations au sujet de votre taux de cholestérol, parlez-en à votre médecin.
- Faible taux de glucose sanguin (hypoglycémie). AVANDAMET® est associé à un faible risque d'hypoglycémie. Des étourdissements, un manque d'énergie, une somnolence, des maux de tête, des tremblements, la transpiration ou la faim peuvent signifier que le taux de sucre dans votre sang est trop bas. Cela peut se produire si vous sautez des repas, si vous buvez de l'alcool, si vous prenez un autre médicament qui diminue la glycémie, si vous faites de l'exercice intense ou prolongé ou si vous présentez certains problèmes de santé. Communiquez avec votre médecin si vos symptômes d'hypoglycémie vous incommodent.
- Un étrange goût métallique dans la bouche.
- Un gain de poids. Communiquez avec votre médecin si vous prenez beaucoup de poids en peu de temps.

Effets secondaires rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 1 000) :

- Problèmes de foie. Si vous présentez des nausées, des vomissements, une douleur à l'estomac, un manque d'appétit, de la fatigue, une urine foncée ou un

jaunissement de la peau, cessez de prendre AVANDAMET® et communiquez avec votre médecin sans tarder.

- Vision embrouillée en raison d'une enflure (ou de la présence de liquide) dans la partie arrière de l'œil.
- Effets secondaires très rares (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10 000) :
- Acidose lactique
La metformine, un des ingrédients actifs d'AVANDAMET®, peut causer un effet secondaire grave appelé acidose lactique. L'acidose lactique est causée par l'accumulation d'acide lactique dans le sang. Cette accumulation peut causer un trouble grave. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée en milieu hospitalier.
 - Réactions allergiques, y compris urticaire ou éruption cutanée (pouvant causer une démangeaison) ou des symptômes plus graves pouvant survenir soudainement, p. ex., enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant occasionner une difficulté à avaler ou à respirer). Cessez de prendre AVANDAMET® et communiquez avec votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes.
 - Saignements intermenstruels (saignements vaginaux ou petites pertes sanglantes imprévus) si vous prenez des contraceptifs oraux ou en général. Si vous présentez tout symptôme qui persiste ou devient incommode, il faut en discuter avec votre médecin.
 - Problèmes musculaires. Si vous présentez une sensibilité, une faiblesse ou une douleur inexplicable, parlez à votre médecin. Si vous remarquez, en plus de vos problèmes musculaires, que votre urine est brunâtre ou décolorée, cessez de prendre AVANDAMET® et communiquez avec votre médecin sans tarder.
 - Problèmes liés à une carence de vitamine B12.

Vous pourriez présenter une enflure de la parotide (glandes salivaires situées au-dessus de la mâchoire près des oreilles).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre AVANDAMET® et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seule-ment pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Maux d'estomac tels que les nausées, les vomissements, la diarrhée et les dérangements d'estomac.	✓		
Fréquent	Faible numération de globules rouges (anémie) : sensation de grande faiblesse ou de fatigue		✓	
Fréquent	Rétention de liquide ou enflure au niveau des membres (bras et jambes, mains et pieds) sans signe d'insuffisance cardiaque ou liquide dans les poumons (voir plus bas).		✓	
Fréquent	Faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie): étourdissement, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements ou transpiration, faim	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre AVANDAMET® et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seule-ment pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Insuffisance cardiaque ou liquide dans les poumons (œdème pulmonaire) : trouble respiratoire ou essoufflement, se fatiguer facilement après une activité physique légère, fatigue inhabituelle, essoufflement lors de réveils nocturnes, gain de poids rapide inhabituel. L'accumulation de liquide peut aussi causer une enflure des chevilles ou des pieds.			✓
Fréquent				
Fréquent	Douleurs thoraciques (angine)		✓	
Rare	Problèmes de foie : nausées, vomissements, douleur à l'estomac, manque d'appétit, fatigue, urine foncée ou jaunissement de la peau			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre AVANDAMET® et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seule-ment pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Acidose lactique tels malaise (sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort), douleur musculaire inhabituelle, difficulté respiratoire, problèmes d'estomac inhabituels ou imprévus, sensation de froid, sensation de tête légère, fatigue inhabituelle et somnolence ou battements cardiaques soudainement lents ou irréguliers			✓
Rare	Vision embrouillée ou réduite [pouvant être attribuable à une enflure (ou à la présence de liquide) dans la partie arrière de l'œil]			✓
Très rare	Réactions allergiques : urticaire ou éruption cutanée (pouvant causer une démangeaison) ou symptômes plus graves pouvant survenir soudainement, p. ex., enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant causer une difficulté à avaler ou à respirer)			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre AVANDAMET® et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seule-ment pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Sensibilité, faiblesse ou douleur musculaire inexplicable.		✓	
Très rare	Faiblesse généralisée, particulièrement si vous ne vous sentez pas bien.		✓	
Très rare	Urine d'apparence brunâtre ou décolorée.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si AVANDAMET® cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés AVANDAMET® à la température ambiante (15 à 30 °C), hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.,
7333 Mississauga Road
Mississauga, Ontario
Canada L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 5 mars 2012

©2012 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

AVANDAMET[®] est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

AVANDIA[®] est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

GLUCOPHAGE[®] est une marque déposée de MERCK SANTÉ