

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDIA 8 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 8 mg de rosiglitazone sous forme de maléate de rosiglitazone.

Excipient

Contient du lactose (environ 209 mg).

Pour une liste complète des excipients voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés roses gravés « GSK » d'un côté et « 8 » de l'autre côté

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La rosiglitazone est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 :

en **monothérapie**

- chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance

en **bithérapie orale** en association avec

- la metformine, chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) insuffisamment équilibrés par la metformine en monothérapie à dose maximale tolérée
- un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée et qui sont insuffisamment contrôlés par un sulfamide hypoglycémiant

en **trithérapie orale** en association avec

- la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients (en particulier ceux en surcharge pondérale) qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par la rosiglitazone pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour. Cette dose pourra être augmentée à 8 mg par jour après 8 semaines, si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. Une augmentation de posologie de la rosiglitazone à 8 mg/jour devra être décidée avec prudence après une évaluation clinique soigneuse du risque pour le patient de développer un effet indésirable à type de rétention hydrique (voir rubriques 4.4 et 4.8).

La rosiglitazone peut être administrée en une ou deux prises par jour.

La rosiglitazone peut être prise à l'occasion ou en dehors des repas.

Sujet âgé (voir rubrique 4.4 Rétention hydrique et insuffisance cardiaque)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisant rénal (voir rubrique 4.4 Rétention hydrique et insuffisance cardiaque)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale moyenne à modérée. Les données chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) sont limitées. Par conséquent la rosiglitazone doit être administrée avec précaution chez ces patients.

Insuffisant hépatique

La rosiglitazone ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Enfant et adolescents

Il n'y a pas de donnée sur l'utilisation de la rosiglitazone chez les patients âgés de moins de 10 ans. Les données concernant la rosiglitazone en monothérapie chez les enfants âgés de 10 à 17 ans sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données disponibles ne permettent pas de démontrer une efficacité dans la population pédiatrique ; par conséquent, l'utilisation de la rosiglitazone en pédiatrie n'est pas recommandée.

4.3 Contre-indications

L'administration de rosiglitazone est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à la rosiglitazone ou à l'un des excipients
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (classe I à IV)
- un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST (voir rubrique 4.4)
- une insuffisance hépatique
- une acidocétose diabétique ou précoma diabétique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

Les thiazolidinediones peuvent provoquer une rétention hydrique qui aggrave ou accélère parfois des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. La rosiglitazone peut provoquer une rétention hydrique dose-dépendante. La contribution possible de la rétention hydrique à la survenue d'une prise de poids devra être évaluée au cas par cas car une prise de poids rapide et importante, liée à la rétention hydrique, a été très rarement rapportée. Chez tous les patients, en particulier chez ceux prenant également de l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant, et ceux à risque d'insuffisance cardiaque, il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'effets indésirables liés à une rétention hydrique, dont la prise de poids et l'insuffisance cardiaque. Une surveillance accrue du patient est recommandée si la rosiglitazone est utilisée en association avec à la fois la metformine et l'insuline. La rosiglitazone doit être arrêtée si une dégradation clinique de l'état cardiaque survient.

Une insuffisance cardiaque a été également plus fréquemment rapportée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ; des œdèmes et une insuffisance cardiaque ont également été plus fréquemment rapportés chez les patients âgés et chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence s'impose chez les patients de plus de 75 ans compte tenu de

l'expérience limitée dans cette population. Les AINS et la rosiglitazone pouvant entraîner une rétention hydrique, leur administration concomitante peut accroître le risque d'œdème.

Association avec l'insuline

Une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été observée dans les essais cliniques quand la rosiglitazone est utilisée en association à l'insuline. L'insuline et la rosiglitazone étant toutes les deux associées à une rétention hydrique, leur administration concomitante peut augmenter le risque d'œdème et pourrait accroître le risque de cardiopathie ischémique. L'insuline ne doit être ajoutée à un traitement par rosiglitazone que dans des cas exceptionnels et sous surveillance étroite.

Ischémie myocardique

Une analyse rétrospective des données issues de 42 études cliniques à court terme poolées a indiqué qu'un traitement par rosiglitazone pourrait être associé à une augmentation du risque d'ischémie myocardique. Cependant, dans leur ensemble, les données disponibles sur le risque d'ischémie cardiaque ne sont pas concluantes (voir rubrique 4.8). Les données cliniques chez les patients présentant une cardiopathie ischémique et/ou une artériopathie périphérique sont limitées. Par conséquent, par mesure de précaution l'utilisation de la rosiglitazone est déconseillée chez ces patients, particulièrement ceux présentant des symptômes d'ischémie myocardique.

Syndrome coronarien aigu (SCA)

Les patients présentant un SCA n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques contrôlés avec la rosiglitazone. En raison de la possibilité de développement d'une insuffisance cardiaque chez ces patients, la rosiglitazone ne doit pas être initiée chez les patients présentant un événement coronarien aigu et doit être arrêtée pendant la phase aiguë (voir rubrique 4.3).

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés pendant la période de commercialisation (voir rubrique 4.8). L'expérience clinique de l'administration de rosiglitazone chez des patients ayant des enzymes hépatiques élevées (ALAT > 2.5 fois la limite supérieure de la normale) est limitée. C'est pourquoi un dosage des enzymes hépatiques devra être pratiqué avant l'instauration du traitement par rosiglitazone chez tous les patients, puis périodiquement après instauration du traitement en fonction de l'état clinique du patient. Un traitement par rosiglitazone ne devra pas être instauré chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées (ALAT > 2.5 fois la limite supérieure de la normale) ou présentant tout autre signe d'une affection hépatique. Si le taux d'ALAT est augmenté (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) sous traitement, un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement devra être arrêté. Lorsqu'un patient a des symptômes d'origine inexplicée, suggérant un trouble hépatique (nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, perte d'appétit et/ou urines foncées), les enzymes hépatiques devront être contrôlées. Dans l'attente des résultats, la décision de maintenir le patient sous traitement par rosiglitazone reposera sur l'évaluation clinique. En cas d'ictère, le traitement devra être arrêté.

Troubles oculaires

Des cas de survenue ou d'aggravation d'œdème maculaire avec baisse de l'acuité visuelle ont été rapportés avec les thiazolidinediones, y compris la rosiglitazone, après leur commercialisation. Parmi ces patients, plusieurs avaient des œdèmes périphériques associés. Une association directe entre la prise de rosiglitazone et la survenue d'un œdème maculaire n'est pas certaine, mais les prescripteurs doivent être alertés de la survenue possible d'un œdème maculaire si les patients signalent des troubles de l'acuité visuelle et une consultation ophtalmologique appropriée doit être envisagée.

Prise de poids

Une prise de poids dose-dépendante a été rapportée lors des essais cliniques avec la rosiglitazone. Cette prise de poids était plus importante lorsque la rosiglitazone était associée à l'insuline. Le poids doit donc être surveillé attentivement, puisqu'il peut être dû à une rétention hydrique, laquelle peut être associée à une insuffisance cardiaque.

Anémie

Le traitement par rosiglitazone est associé à une baisse du taux d'hémoglobine dose-dépendante. Le risque d'anémie est augmenté durant le traitement par rosiglitazone chez les patients dont le taux d'hémoglobine avant instauration du traitement est bas.

Hypoglycémie

Les patients traités par rosiglitazone en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline, peuvent présenter un risque d'hypoglycémie dose-dépendante. Une surveillance accrue du patient et une diminution de la dose du médicament associé peut être nécessaire.

Trithérapie orale

L'administration de rosiglitazone en trithérapie orale, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant peut être associée à une augmentation du risque de rétention hydrique et d'insuffisance cardiaque, ainsi que d'hypoglycémie (voir rubrique 4.8). Une surveillance renforcée du patient est recommandée et une adaptation de la dose de sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire. Avant d'initier une trithérapie orale, la possibilité d'un traitement alternatif par l'insuline doit être envisagée.

Troubles osseux

Des études à long terme montrent une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les patients traités par rosiglitazone et notamment chez les patients de sexe féminin (voir rubrique 4.8). La majorité des fractures sont survenues au niveau des membres supérieurs et des membres inférieurs distaux. Chez les patients de sexe féminin, cette augmentation de l'incidence des fractures a été observée après la première année de traitement et a persisté pendant le traitement à long terme. Le risque de fracture devra être pris en compte dans la prise en charge des patients, plus particulièrement des femmes, traités par rosiglitazone.

Autres

Dans les études cliniques, des femmes préménopausées ont reçu de la rosiglitazone. Même si un déséquilibre hormonal a été noté lors des études précliniques (voir 5.3 Données de sécurité préclinique), aucun effet indésirable significatif en relation avec des troubles menstruels n'a été observé. Du fait de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, une reprise de l'ovulation peut se produire chez les patientes ayant des cycles anovulatoires dus à l'insulino-résistance. Les patientes devront être informées du risque de grossesse et lorsqu'une patiente souhaite devenir enceinte ou devient enceinte le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.6).

La rosiglitazone doit être administrée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

L'administration concomitante de rosiglitazone et d'inhibiteurs du CYP2C8 (tels que le gemfibrozil) ou d'inducteurs du CYP2C8 (tels que la rifampicine) doit être réalisée avec prudence. Un contrôle étroit de la glycémie doit être instauré. Une adaptation de la dose de rosiglitazone aux posologies recommandées ou une modification du traitement du diabète doivent être envisagées (voir rubrique 4.5).

Les comprimés d'AVANDIA contiennent du lactose. Par conséquent, ils ne doivent pas être administrés chez les patients souffrant de galactosémie congénitale, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

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

Les études *in vitro* ont montré que la rosiglitazone était principalement métabolisée par le CYP2C8, le CYP2C9 constituant une voie mineure.

Lors de l'administration concomitante de rosiglitazone et de gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8), les concentrations plasmatiques de rosiglitazone ont été multipliées par deux. En raison d'un risque potentiel d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants, une diminution de la dose de rosiglitazone peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Lors de l'administration concomitante de rosiglitazone et de rifampicine (un inducteur du CYP2C8), les concentrations plasmatiques de rosiglitazone ont été diminuées de 66 %. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) puissent modifier l'exposition à la rosiglitazone. Une augmentation de la dose de rosiglitazone peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée (voir rubrique 4.4).

Il n'est pas anticipé d'interactions cliniquement significatives avec des substrats ou des inhibiteurs du CYP2C9.

L'administration concomitante d'autres antidiabétiques oraux comme la metformine, le glibenclamide et l'acarbose n'entraîne pas d'interactions pharmacocinétiques significatives avec la rosiglitazone. L'ingestion modérée d'alcool ne modifie pas le contrôle glycémique obtenu avec la rosiglitazone.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration de rosiglitazone avec la digoxine, la warfarine (substrat du CYP2C9), la nifédipine, l'éthinylestradiol et la norethindrone (substrats de CYP3A4).

4.6 Grossesse et allaitement

Il a été observé que la rosiglitazone traversait la barrière placentaire chez la femme et était détectée dans les tissus fœtaux.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'administration de la rosiglitazone chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. La rosiglitazone ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Chez l'animal, la rosiglitazone a été détectée dans le lait. On ne sait pas si l'allaitement expose l'enfant au produit. La rosiglitazone ne doit donc pas être utilisée chez la femme qui allaite.

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

AVANDIA n'a pas ou a peu d'effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Données d'études cliniques

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous, par système organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquences ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques. Les catégories de fréquences sont celles observées au cours des études cliniques, elles peuvent ne pas refléter la fréquence des effets indésirables survenant dans l'exercice clinique quotidien. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$; et peu fréquent $\geq 1/1000$, $< 1/100$.

Le tableau 1 liste les effets indésirables identifiés à partir d'une analyse des essais cliniques portant sur plus de 5000 patients traités par rosiglitazone. Pour chaque système-organe, les effets indésirables sont présentés dans le tableau par ordre de fréquence décroissante pour la rosiglitazone en monothérapie.

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1. Fréquence des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques

Effet indésirable	Fréquence de l'effet indésirable selon le traitement administré			
	RSG	RSG + MET	RSG + SU	RSG +MET +SU
Affections hématologiques et du système lymphatique				
anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
leucopénie			Fréquent	
thrombocytopénie			Fréquent	
granulocytopénie				Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
hypercholestérolémie ¹	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
hypertriglycéridémie	Fréquent		Fréquent	
hyperlipémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
prise de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
augmentation de l'appétit	Fréquent		Peu fréquent	
hypoglycémie		Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Affection du système nerveux				
Sensations vertigineuses*		Fréquent	Fréquent	
céphalées*				Fréquent
Affections cardiaques				
insuffisance cardiaque ²		Fréquent	Fréquent	Fréquent
Ischémie cardiaque ³ *	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales				
constipation	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
fractures osseuses	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
myalgie*				Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
œdèmes	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent

RSG - Rosiglitazone en monothérapie ; RSG + MET - Rosiglitazone associée à la metformine ; RSG + SU - Rosiglitazone associée à un sulfamide hypoglycémiant ; RSG + MET + SU - Rosiglitazone associée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant

* Ces effets indésirables étaient notés « Fréquents » dans le groupe placebo des études cliniques.

¹ Une hypercholestérolémie a été rapportée jusqu'à chez 5.3 % des patients traités par rosiglitazone (en monothérapie, bithérapie ou trithérapie orale). L'augmentation du cholestérol total a comporté une augmentation des fractions LDLc et HDLc, mais le rapport cholestérol total/ HDLc est resté stable ou

s'est amélioré dans les études à long terme. Au total, ces effets ont été généralement légers à modérés et n'ont habituellement pas nécessité l'arrêt du traitement.

² Une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été observée quand la rosiglitazone était associée à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant (qu'il s'agisse d'une bithérapie ou d'une trithérapie) ; cette augmentation étant plus élevée avec une posologie de 8 mg de rosiglitazone qu'avec une posologie de 4 mg de rosiglitazone (dose totale journalière). L'incidence de l'insuffisance cardiaque en trithérapie orale était de 1,4 % dans la principale étude en double aveugle comparé à 0,4 % pour l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant. L'incidence de l'insuffisance cardiaque en association avec l'insuline (la rosiglitazone étant ajoutée à un traitement par insuline déjà en cours) a été de 2,4 %, comparée à l'insuline seule, 1,1 %.

De plus, chez des patients avec une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II une étude contrôlée contre placebo d'une durée de 1 an a montré une aggravation ou une possible aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 6,4 % des patients traités avec la rosiglitazone, contre 3,5 % sous placebo.

³ Une analyse rétrospective de données issues de 42 études cliniques à court terme poolées a montré que l'incidence globale des événements spécifiquement associés à une ischémie cardiaque était plus élevée dans les stratégies thérapeutiques incluant la rosiglitazone, soit 2,00 % contre 1,53 % [risque relatif (RR) 1,30 (intervalle de confiance à 95 % (IC) 1,004 – 1,69)] avec les traitements comparateurs actifs et placebo. Ce risque était accru lorsque la rosiglitazone était associée à un traitement par l'insuline et chez les patients recevant des dérivés nitrés pour une cardiopathie ischémique connue. Dans une mise à jour de cette analyse rétrospective incluant 10 nouvelles études satisfaisant aux critères d'inclusion (études non disponibles au moment de l'analyse initiale), l'incidence globale des événements spécifiquement associés à une ischémie cardiaque n'était pas statistiquement différente pour les traitements comprenant de la rosiglitazone : 2,21 % versus 2,08 % [RR 1,098 (IC à 95 % 0,809 – 1,354)] avec les traitements comparateurs actifs et placebo. Dans une étude prospective de morbi-mortalité cardiovasculaire (durée moyenne de suivi : 5,5 ans), le taux de décès ou d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire (critères d'évaluation primaires) étaient similaires entre la rosiglitazone et les traitements comparateurs actifs. [RR 0,99 (IC à 95 % 0,85 – 1,16)]. Deux autres études cliniques contrôlées, randomisées, prospectives à long terme (9620 patients, durée d'étude > 3 ans: pour chaque étude) comparant la rosiglitazone à d'autres antidiabétiques oraux autorisés ou à un placebo n'ont ni confirmé, ni exclu le risque potentiel d'ischémie cardiaque. Dans leur ensemble, les données disponibles concernant le risque d'ischémie cardiaque sont peu concluantes.

⁴ Des études à long terme montrent une augmentation de l'incidence des fractures osseuses chez les patients traités par rosiglitazone et notamment chez les patients de sexe féminin. Dans une étude en monothérapie, l'incidence chez les femmes était de 9,3 % (2,7 patients pour 100 patients-année) pour la rosiglitazone contre 5,1 % (1,5 patients pour 100 patients-année) pour la metformine ou 3,5 % (1,3 patients pour 100 patients-année) pour le glibenclamide. Dans une autre étude à long terme, une augmentation de l'incidence des fractures osseuses a été observée chez les patients du groupe rosiglitazone en thérapie combinée par rapport au groupe témoin actif [8,3 % contre 5,3 %, RR 1,57 (IC à 95 % 1,26 – 1,97)]. Le risque de fracture était plus élevé chez les femmes par rapport au témoin [11,5 % contre 6,3 %, RR 1,82 (IC à 95 % 1,37 - 2,41)] que chez les hommes par rapport au témoin [5,3 % contre 4,3 %, RR 1,23 (IC à 95 % 0,85 - 1,77)]. Des autres données complémentaires sont nécessaires afin de déterminer s'il existe un risque accru de fracture chez les hommes après une plus longue période de suivi. La majorité des fractures ont été observées au niveau des membres supérieurs et des membres inférieurs distaux (voir rubrique 4.4).

Dans les essais cliniques en double-aveugle avec la rosiglitazone, l'incidence d'une élévation des ALAT 3 fois supérieure à la valeur haute de la normale était similaire au placebo (0,2 %) et inférieure à celle observée avec les comparateurs (0,5 % metformine/sulfonylurée). L'incidence de tous les effets indésirables en relation avec les systèmes hépatique ou biliaire était inférieure à 1,5 % dans les groupes sous traitement et comparable au placebo.

Données post-commercialisation

En complément des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques, les effets indésirables présentés dans le tableau 2 ont été identifiés après mise sur le marché de la rosiglitazone. Les fréquences sont définies comme suit : rare $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; et très rare $< 1/10.000$ incluant des notifications isolées.

Tableau 2 : Fréquences des effets indésirables identifiés après commercialisation de la rosiglitazone

Effet indésirable	Fréquence
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
prise de poids rapide et excessive	Très rare
Troubles du système immunitaire (voir affections de la peau et du tissu sous-cutané)	
réaction anaphylactique	Très rare
Affections oculaires	
Œdème maculaire	Rare
Affections cardiaques	
insuffisance cardiaque congestive/œdème pulmonaire	Rare
Affections hépatobiliaires	
altération de la fonction hépatique, mise en évidence essentiellement par une élévation des enzymes hépatiques ⁵	Rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané (voir troubles du système immunitaire)	
angioœdème	Très rare
réactions cutanées (ex. urticaire, prurit, éruption cutanée)	Très rare

⁵ De rares cas d'élévation des enzymes hépatiques et de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés. Dans de très rares cas, une évolution fatale a été rapportée.

4.9 Surdosage

Peu de données sont disponibles concernant le surdosage chez l'homme. Lors des études cliniques chez le volontaire sain, la rosiglitazone administrée en dose unique jusqu'à 20 mg a été bien tolérée.

En cas de surdosage, un traitement adapté à l'état clinique du patient doit être instauré. La rosiglitazone est fortement liée aux protéines et n'est pas éliminée par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antidiabétiques oraux; thiazolidinediones ; code ATC: A10 BG 02

La rosiglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) et est un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones. Elle réduit la

glycémie en réduisant l'insulinorésistance, au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie.

Données précliniques

L'activité antihyperglycémique de la rosiglitazone a été démontrée dans plusieurs modèles animaux de diabète de type 2. De plus, la rosiglitazone préserve la fonction de la cellule β comme cela a été montré, dans les modèles animaux, par l'augmentation de la masse des îlots pancréatiques et de leur teneur en insuline et prévient l'apparition d'une hyperglycémie franche. La rosiglitazone ne stimule pas la sécrétion d'insuline par le pancréas et n'induit pas d'hypoglycémie chez le rat et la souris. Le principal métabolite (para-hydroxy-sulfate) ayant une haute affinité pour le récepteur PPAR γ soluble chez l'homme, a montré une puissance relativement élevée dans une étude de tolérance au glucose chez la souris obèse. La pertinence clinique de cette observation n'a pas été complètement élucidée.

Données cliniques

L'abaissement de la glycémie débute progressivement, une diminution maximale de la glycémie à jeun est obtenue après environ 8 semaines de traitement. L'amélioration du contrôle glycémique s'accompagne d'une diminution à la fois de la glycémie à jeun et de la glycémie post-prandiale.

Le traitement par la rosiglitazone s'est accompagné d'une prise de poids. Des études mécanistiques ont montré que la prise de poids était due essentiellement à une augmentation de la graisse sous-cutanée avec une diminution des graisses viscérale et intra-hépatique.

En relation avec son mécanisme d'action, la rosiglitazone réduit l'insulinorésistance et améliore la fonction cellulaire β pancréatique. De plus, l'amélioration du contrôle glycémique était associée à une réduction significative des acides gras libres. La bithérapie orale de la rosiglitazone avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine a un effet synergique sur le contrôle glycémique des patients atteints de diabète de type 2, en raison de mécanismes d'action différents mais complémentaires.

Dans les études d'une durée maximale de 3 ans, la rosiglitazone administrée en une ou deux prises par jour a entraîné une amélioration prolongée du contrôle glycémique (glycémie à jeun et HbA1c). Une réduction plus marquée de la glycémie a été observée chez les patients obèses. Les résultats d'étude de morbi-mortalité ('outcome study') avec la rosiglitazone ne sont pas disponibles, de ce fait les bénéfices à long terme associés à l'amélioration du contrôle glycémique n'ont pas été démontrés.

Une étude clinique contrôlée (rosiglitazone jusqu'à 8 mg par jour versus metformine jusqu'à 2000 mg par jour), de 24 semaines réalisée chez 197 enfants (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'un diabète de type 2, a mis en évidence une diminution statistiquement significative du taux de l'hémoglobine A1c par rapport aux valeurs initiales, uniquement dans le groupe metformine. L'étude n'a pas permis de démontrer la non-infériorité de la rosiglitazone par rapport à la metformine. Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence chez l'enfant diabétique de type 2 par rapport à l'adulte. Il n'existe pas, de donnée d'efficacité et de tolérance à long terme dans la population pédiatrique.

ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) est une étude contrôlée multicentrique en double aveugle, réalisée chez 4351 patients présentant un diabète de type 2 non traité récemment diagnostiqué (≤ 3 ans), dans laquelle la rosiglitazone à des doses de 4 à 8 mg/jour a été comparée soit à la metformine (500 mg à 2000 mg/jour) soit au glibenclamide (2,5 à 15 mg/jour). La durée de traitement était de 4 à 6 ans (durée médiane de 4 ans).

Le traitement par la rosiglitazone a diminué significativement le risque d'échec de la monothérapie (glycémie à jeun $>10,0$ mmol/L) de 63 % par rapport au glibenclamide (HR 0,37, IC 0,30-0,45) et de 32 % par rapport à la metformine (HR 0,68, IC 0,55-0,85) pendant la durée de l'étude (jusqu'à 72 mois de traitement).

Chez les patients traités, cela s'est traduit par une incidence cumulée d'échecs au traitement de 10,3 % pour la rosiglitazone, 14,8 % pour la metformine et 23,3 % pour le glibenclamide des patients traités.

Au total, 43 %, 47 % et 42 % des patients dans les groupes rosiglitazone, glibenclamide, et metformine sont respectivement sortis de l'essai pour des raisons autres qu'un échec de la monothérapie.

L'impact de ces résultats sur la progression de la maladie ou sur les complications microvasculaires ou macrovasculaires n'est pas connue (voir rubrique 4.8).

Dans cette étude, les événements indésirables observés correspondaient au profil connu des effets indésirables de chacun des traitements, comme notamment une prise de poids continue avec la rosiglitazone.

Une augmentation de l'incidence des fractures osseuses a également été observée chez les femmes traitées par rosiglitazone (voir rubriques 4.4 et 4.8).

L'étude RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) est une étude à grande échelle (4447 patients) contrôlée, prospective, ouverte (durée moyenne du suivi : 5,5 ans) dans laquelle des patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant ont été randomisés pour recevoir en association soit de la rosiglitazone, soit de la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant. L'âge moyen du diabète chez ces patients était d'environ 7 ans. Le critère d'évaluation primaire adjudiqué incluait les hospitalisations d'origine cardiovasculaire (dont les hospitalisations pour insuffisance cardiaque) et les décès de cause cardiovasculaire. Le tableau suivant indique les doses moyennes à la fin de la période de traitement randomisé :

Traitement randomisé†	Dose moyenne (SD) à la fin du traitement randomisé
Rosiglitazone (traitement initial par sulfamide ou metformine)	6,7 (1,9) mg
Sulfamide (traitement initial par metformine)	
Glimépiride*	3,6 (1,8) mg
Metformine (traitement initial par sulfamide)	1995,5 (682,6) mg

*Doses efficaces similaires pour les autres sulfamides (glibenclamide et gliclazide), à savoir, approximativement la moitié de la dose maximale

† Patients ayant pris le traitement assigné par la randomisation, associé au traitement hypoglycémiant reçu précédemment et dont les données sont évaluables.

Aucune différence dans le nombre d'événements constituant le critère d'évaluation primaire adjudiqué n'a été observé pour la rosiglitazone (321/2220) versus les traitements comparateurs actifs (323/2227) (RR 0,99, IC 0,85-1,16), répondant au critère prédéfini de non infériorité de 1,20 (valeur de p (non infériorité) = 0,02). Les RR et IC pour les principaux critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : décès toutes causes confondues (RR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – décès d'origine cardiovasculaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral) (RR 0,93, IC 0,74-1,15), décès d'origine cardiovasculaire (RR 0,84, IC 0,59-1,18), infarctus aigu du myocarde (RR 1,14, IC 0,80-1,63) et accident vasculaire cérébral (RR 0,72, IC 0,49-1,06). Dans une sous-analyse à 18 mois, les bithérapies incluant la rosiglitazone étaient non inférieures à l'association sulfamide+metformine pour abaisser le taux de HbA1c. Dans l'analyse finale à 5 ans, sur la période de traitement randomisé, une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,14 % par rapport à la valeur initiale a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec la metformine versus une augmentation de 0,17 % chez les patients traités par un sulfamide en association avec la metformine (p<0,0001). Une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,24 % a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec un sulfamide, versus une réduction de l'HbA1c de 0,10 % chez les patients traités par metformine en association avec un sulfamide (p=0,0083). Une augmentation significative des insuffisances cardiaques (fatales et non fatales) (RR 2,10, IC 1,35-3,27) et des fractures osseuses (RR 1,57, IC 1,26-1,97) a été observée dans le groupe de traitement avec la rosiglitazone par rapport aux traitements comparateurs actifs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un total de 564 patients sont sortis de l'étude, soit 12,3 % des patients traités par rosiglitazone et 13 % des

patients sous traitements comparateurs actifs, ou encore 7,2 % de patients-année perdus de vue pour le suivi des événements cardiovasculaires et 2,0 % de patients-année perdus de vue pour le suivi de la mortalité toutes causes confondues.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue de la rosiglitazone est environ de 99 % après l'administration d'une dose orale de 4 mg ou de 8 mg. Le pic maximal de concentration plasmatique de rosiglitazone se produit environ 1 heure après la prise. Les concentrations plasmatiques sont sensiblement proportionnelles à la dose, dans l'intervalle des doses thérapeutiques.

L'administration de la rosiglitazone avec les aliments n'entraîne pas de modification de l'exposition totale (aire sous la courbe) bien qu'une faible diminution de la C_{max} (environ 20 % à 28 %) et un retard du t_{max} (ca 1.75 h) aient été observés en comparaison avec une administration à jeun. Ces faibles variations ne sont pas cliniquement significatives et la rosiglitazone peut donc être administrée indifféremment à l'occasion ou en dehors des repas. L'absorption de la rosiglitazone n'est pas modifiée par une augmentation du pH gastrique.

Distribution

Chez le volontaire sain, le volume de distribution de la rosiglitazone est d'environ 14 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (environ 99.8 %) et n'est pas influencée par la concentration plasmatique ou par l'âge du patient. La liaison aux protéines du principal métabolite (para-hydroxy-sulfate) est très importante (>99.99 %).

Métabolisme

La rosiglitazone est totalement métabolisée et excrétée sous forme de métabolites. Les voies majeures du métabolisme sont une N-déméthylation et une hydroxylation, suivies par une sulfo ou une glucuro-conjugaison. La contribution du principal métabolite (para-hydroxy-sulfate) à l'activité globale de la rosiglitazone n'a pas été pleinement élucidée chez l'homme et il n'a pas été possible de statuer sur le rôle de ce métabolite. Cependant, ceci ne soulève pas de préoccupation particulière à prendre puisque le produit est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique et que les études cliniques de phase III ont inclus un nombre important de patients âgés et de patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Des études *in vitro* ont montré que la rosiglitazone était principalement métabolisée par le CYP2C8, le CYP2C9 constituant une voie mineure.

Comme la rosiglitazone n'inhibe pas *in vitro* les CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ou 4A de façon significative, il existe une faible probabilité d'interaction avec des substances métabolisées par les enzymes du cytochrome P450. La rosiglitazone entraîne *in vitro* une inhibition modérée du CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) et une faible inhibition du CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M). Une étude *in vivo* avec la warfarine a montré qu'il n'y a pas d'interaction de la rosiglitazone avec les substrats du CYP2C9.

Élimination

La clairance totale plasmatique de la rosiglitazone est environ de 3 l/h et la demi-vie terminale d'élimination de la rosiglitazone est environ de 3 à 4 heures. Aucune accumulation inattendue de la rosiglitazone n'a été constatée, qu'elle ait été administrée en une ou 2 fois par jour. La voie principale d'excrétion est rénale avec environ les 2/3 de la dose éliminée par voie urinaire, alors que l'élimination fécale représente environ 25 % de la dose. Aucune forme inchangée du produit n'est éliminée dans les urines ou les fèces. La demi-vie terminale évaluée par radioactivité est environ de 130 h, indiquant que l'élimination des métabolites est très lente. L'accumulation de métabolites dans le plasma est attendue lors d'administrations répétées, notamment le métabolite principal (para-hydroxy-sulfate) peut s'accumuler jusqu'à 8 fois.

Populations particulières

Sexe : l'analyse des paramètres pharmacocinétiques sur l'ensemble de la population ne montre pas de différence notable entre les hommes et les femmes.

Personnes âgées : lors de l'analyse des paramètres pharmacocinétiques sur l'ensemble de la population, l'âge n'influence pas de façon notable la pharmacocinétique de la rosiglitazone.

Enfants et adolescents : les résultats d'une étude de pharmacocinétique de population réalisée chez 96 patients âgés de 10 à 18 ans et pesant entre 35 et 178 kg semblent indiquer que la clairance relative (CL/F) moyenne dans la population pédiatrique était comparable à celle de la population adulte. Les clairances relatives individuelles (CL/F) dans la population pédiatrique étaient regroupées dans le même intervalle de valeurs que celles de la population adulte. Dans la population pédiatrique, la clairance relative (CL/F) semblait être indépendante de l'âge, mais augmentait avec le poids.

Insuffisance hépatique : chez les patients présentant d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) la C_{max} et l'aire sous la courbe de la fraction libre sont 2 à 3 fois plus élevées que chez les sujets normaux. La variabilité inter-sujet est importante avec des différences de facteur 7 en ce qui concerne l'aire sous la courbe de la fraction libre.

Insuffisance rénale : Il n'existe pas de différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de la rosiglitazone chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse chronique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets indésirables observés chez l'animal qui pourraient avoir une signification clinique ont été les suivants : une augmentation du volume plasmatique avec une diminution des paramètres biologiques des hématies et une augmentation du poids du cœur. Des augmentations de poids du foie, des ALAT plasmatiques (chez le chien) et des tissus adipeux ont été également observées. Des effets semblables ont également été constatés avec les autres thiazolidinediones.

Dans les études de toxicité sur la reproduction, il a été observé des cas de morts fœtales et de retards de développement fœtal lors de l'administration de la rosiglitazone à des rats à un stade moyen et tardif de la gestation. De plus, la rosiglitazone inhibe la synthèse ovarienne d'œstradiol et de progestérone diminuant ainsi les concentrations plasmatiques de ces hormones. Ceci entraîne des effets sur les cycles menstruels et la fertilité (voir rubrique 4.4).

Dans un modèle animal de polypose adénomateuse familiale (PAF), le traitement par rosiglitazone, à une dose 200 fois la dose pharmacologique active, a provoqué une augmentation de la multiplication tumorale au niveau du colon. La signification de cet effet n'est pas connue. Toutefois, la rosiglitazone entraîne une différenciation et une inversion des modifications mutagènes des cellules cancéreuses de côlon humain *in vitro*. Une série d'études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro* avec la rosiglitazone n'a pas montré d'effet génotoxique ; aucun cas de tumeur colique n'a été rapporté dans des études à vie chez deux espèces de rongeurs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé:

Carboxyméthylamidon sodique (type A)

Hypromellose

Cellulose microcristalline

Lactose monohydraté

Stéarate de magnésium.

Pelliculage (Opadry rose OY-L-24803)

Hypromellose 6cP,
Dioxyde de titane E171,
Macrogol 3000,
Lactose monohydraté,
Triacétate de glycérol,
Oxyde de fer rouge E172.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/Aluminium). 7, 28, 84, 90 ou 112 comprimés pelliculés.

Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé doit être éliminé selon les exigences locales.

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

SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni.

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

EU/1/00/137/010-012, EU/1/00/137/015, EU/1/00/137/018

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

Date de première autorisation : 11 Juillet 2000
Date du dernier renouvellement : 11 Juillet 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>