

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AVANDARYL**[®]

maléate de rosiglitazone et glimépiride

Comprimés de 4 mg/1 mg

4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 1 mg de glimépiride

Comprimés de 4 mg/2 mg

4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 2 mg de glimépiride

Comprimés de 4 mg/4 mg

4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 4 mg de glimépiride

Antidiabétique

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

Date de révision :
01 mars 2011

Numéro de contrôle : 143643

©2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

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

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

Amaryl[®] est une marque déposée du groupe sanofi-aventis.

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	25
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	43
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ...	44
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	45
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	45
ESSAIS CLINIQUES	46
TOXICOLOGIE	52
REFERENCES	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	63

Pr AVANDARYL[®]

maléate de rosiglitazone et glimépiride

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Nota : Pour de plus amples renseignements sur le maléate de rosiglitazone et le glimépiride, 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 de 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg et 4 mg/4 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

AVANDARYL[®] (maléate de rosiglitazone et glimépiride) 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 AVANDARYL[®], les médecins doivent :

- Consigner l'admissibilité des patients répondant aux critères susmentionnés;
- Renseigner chaque patient sur les risques et les bienfaits d'AVANDARYL[®], y compris les risques cardiovasculaires; et
- Obtenir le consentement éclairé par 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 un traitement par AVANDARYL[®], on doit rechercher les causes secondaires possibles du déséquilibre glycémique (p. ex., infection) et les corriger.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

L'expérience et les données découlant d'études cliniques laissent supposer que l'administration d'AVANDARYL[®] à la population gériatrique pourrait être associée à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Endocrinien/métabolisme et Populations particulières).

Pédiatrie (< 18 ans) :

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'AVANDARYL[®] chez les patients âgés 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, AVANDARYL[®] n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

AVANDARYL[®] est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe I à IV de la New York Heart Association (NYHA);
- les patients atteints du diabète de type I (anciennement appelé diabète insulino-dépendant);
- les patients présentant une hypersensibilité connue au maléate de rosiglitazone, au glimépiride, aux autres sulfonyles ou sulfamides, ou encore à l'un des ingrédients d'AVANDARYL[®] ;
- les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- les patients présentant une acidocétose diabétique, avec ou sans coma. Cette affection devrait être traitée par l'insuline.
- les patientes enceintes ou qui allaitent. 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).

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'AVANDARYL[®] 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).
- AVANDARYL[®] 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

AVANDARYL[®]

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

L'emploi d'AVANDARYL[®] en association avec la metformine (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 sulfonyleurée.

Une surveillance étroite de l'équilibre glycémique et un ajustement posologique du maléate de rosiglitazone ou du glimépiride peuvent s'avérer nécessaires lorsque AVANDARYL[®] est administré en association avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP2C9 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Maléate de rosiglitazone

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir TOXICOLOGIE.

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.

AVANDARYL[®] 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 le maléate de 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. Les patients à risque pour l'insuffisance cardiaque, y compris ceux qui reçoivent un traitement concomitant augmentant les taux d'insuline (par ex., les sulfonyles) devraient particulièrement être surveillés de près (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 sulfonyle. 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 AVANDARYL[®] en présence de toute détérioration de l'état cardiaque.

AVANDARYL[®] 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'AVANDARYL[®] 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'AVANDARYL[®] n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique, particulièrement ceux qui présentent des symptômes d'ischémie myocardique.**

Œdème : AVANDARYL[®] doit être utilisé avec prudence en présence d'œdème. La dose maximale approuvée de rosiglitazone à prendre en association avec une sulfonylurée est de 4 mg. Chez les sujets volontaires sains qui ont reçu le maléate de 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 le maléate de 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, Ophtalmologique.

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.

Glimépiride

À l'issue d'une étude réalisée par le *University Group Diabetes Program* (UGDP), on a émis l'hypothèse selon laquelle certains agents antidiabétiques de la classe des sulfonyles pouvaient augmenter la mortalité d'origine cardiovasculaire chez les patients diabétiques, une population davantage exposée aux maladies cardiovasculaires. Cette observation n'a toutefois pas été corroborée par un essai clinique plus récent, le *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), qui a permis d'établir que le recours aux sulfonyles ou à l'insuline dans le but de maîtriser la glycémie de façon intensive n'a pas d'incidence sur les événements cardiovasculaires. En dépit de la controverse entourant la méthodologie de ces études et l'interprétation des résultats, ces derniers incitent à la prudence, surtout chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et présentant un risque élevé.

Au cours des essais cliniques, les patients traités par le glimépiride et l'insuline ont été plus nombreux à signaler une augmentation des oedèmes périphériques comparativement à ceux sous insuline en monothérapie.

Endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie : Les comprimés d'AVANDARYL[®] contiennent du maléate de rosiglitazone associé au glimépiride, une sulfonyleurée. Toutes les sulfonyleurées peuvent provoquer une hypoglycémie grave. On réduira ce risque en choisissant rigoureusement les patients, en ajustant soigneusement la posologie et en renseignant adéquatement le patient. Les patients âgés, affaiblis ou souffrant de malnutrition, de même que ceux qui souffrent d'une insuffisance surrénalienne, hypophysaire ou hépatique sont particulièrement vulnérables aux effets des agents hypoglycémisants. Les patients qui présentent une altération de la fonction rénale risquent d'être plus sensibles à l'effet hypoglycémiant du glimépiride. Chez ces patients, on recommande également d'amorcer le traitement avec une dose quotidienne de 1 mg de glimépiride, comme dans les comprimés d'AVANDARYL[®] à 4 mg/1 mg, puis d'adapter la posologie de façon appropriée (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

L'hypoglycémie peut être particulièrement difficile à déceler chez les patients âgés et chez ceux traités par des bêta-bloquants ou par d'autres agents sympatholytiques. Les risques d'hypoglycémie sont accrus en présence d'un apport calorique insuffisant, à la suite d'un exercice physique violent ou prolongé, par l'ingestion d'alcool ou d'autres médicaments ayant des propriétés hypoglycémisantes.

Les patients recevant du maléate de rosiglitazone en association avec une sulfonyleurée peuvent être exposés à un risque d'hypoglycémie et il pourrait être nécessaire de réduire la dose de l'un ou l'autre des agents (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

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'AVANDARYL[®] pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi d'AVANDARYL[®] une fois l'épisode aigu terminé.

En présence de facteurs de risque d'hypoglycémie, y compris l'insuffisance rénale, un faible poids corporel, une malnutrition ou l'administration concomitante de certains autres médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie du glimépiride ou du traitement global le cas échéant. Cela s'applique aussi lorsque la maladie survient durant le traitement ou lors de changements de mode de vie du patient.

Maléate de rosiglitazone

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

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.

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 le maléate de rosiglitazone seul et pour le maléate de rosiglitazone associé à d'autres hypoglycémifiants. Les modifications sont survenues principalement au cours des trois premiers mois de traitement ou à la suite d'une hausse de la dose de maléate 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 le maléate de 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.

Glimépiride

Le traitement de patients présentant un déficit en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase) par des sulfonurées peut donner lieu à une anémie hémolytique. Comme le glimépiride appartient à la classe des sulfonurées, la prudence est de mise chez les patients présentant un déficit en G6PD et une option thérapeutique autre qu'une sulfonurée devrait être envisagée.

Hépatique

Maléate de rosiglitazone

Le traitement par AVANDARYL[®] 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 AVANDARYL[®] 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 AVANDARYL[®], on évaluera le sujet afin de déterminer la cause de cette augmentation.

L'instauration ou la poursuite du traitement par AVANDARYL[®] 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. La décision de poursuivre le traitement par AVANDARYL[®] sera prise selon le jugement clinique en fonction des analyses de laboratoire. En cas d'ictère, il faut cesser le traitement.

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'AVANDARYL[®]. Dans certains cas, les troubles visuels se sont résorbés suivant l'arrêt du traitement par AVANDARYL[®]. 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).

Rénal

Maléate de rosiglitazone

Il existe peu de données sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et conséquemment la rosiglitazone devrait être utilisée avec prudence chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Glimépiride

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, on doit opter pour une approche conservatrice en ce qui concerne la posologie initiale, les paliers d'augmentation de la dose et la posologie d'entretien, pour éviter tout risque de réaction hypoglycémique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du glimépiride chez les patients en dialyse rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Fonction sexuelle/reproduction

Maléate de rosiglitazone

Ovulation : À l'instar d'autres thiazolidinediones, le maléate de 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'AVANDARYL[®] 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'AVANDARYL[®] est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Dans l'état actuel des connaissances, il semble vraisemblablement 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. La plupart des experts recommandent d'utiliser l'insulinothérapie durant la grossesse pour maintenir des taux de glycémie le plus près possible des valeurs normales.

Effets tératogènes : Le maléate de 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 plus élevées respectivement que les doses utilisées en clinique. Dans le cadre d'études chez l'animal, le glimépiride n'a pas produit d'effets tératogènes mais a été associé à des morts fœtales intra-utérines chez des rates ayant reçu des doses aussi faibles que 50 fois la dose humaine établie en fonction de la surface corporelle et chez des lapines ayant reçu des doses aussi faibles que 0,1 fois la dose humaine établie en fonction de la surface corporelle. Cette fœtotoxicité, observée uniquement à des doses provoquant une hypoglycémie maternelle, a été relevée également avec d'autres sulfonyles et résulterait directement de l'action pharmacologique (hypoglycémiant) du glimépiride (voir TOXICOLOGIE, Effets tératogènes).

Effets non tératogènes : Dans certaines des études chez le rat, on a observé des anomalies squelettiques, plus précisément un raccourcissement, un épaississement et une courbure de l'humérus, au cours de la période postnatale dans la progéniture des femelles exposées à de fortes doses de glimépiride durant la gestation et l'allaitement. Le glimépiride s'est retrouvé à de fortes concentrations dans le sérum et le lait des femelles et dans le sérum des petits. On a attribué ces anomalies squelettiques à l'allaitement par des mères exposées au glimépiride.

On a rapporté une hypoglycémie marquée et prolongée (de 4 à 10 jours) chez les nouveau-nés de mères traitées par une sulfonyle au moment de leur accouchement. Les patientes qui planifient une grossesse devraient consulter leur médecin.

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

Femmes qui allaitent : Aucune étude n'a été effectuée avec AVANDARYL[®]. La rosiglitazone et/ou ses métabolites ont été détectés dans le lait de rates en lactation. Dans le cadre des études de reproduction effectuées chez le rat, on a retrouvé le glimépiride à des concentrations importantes dans le sérum et le lait maternel des femelles, de même que dans le sérum des petits. Bien qu'on ignore si la rosiglitazone ou le glimépiride passent dans le lait humain, bon nombre de médicaments y compris les autres sulfonyles y sont excrétés. Compte tenu du risque d'hypoglycémie chez le nourrisson et des effets observés chez les animaux allaités (voir Femmes enceintes – Effets non tératogènes ci-dessus), on évitera d'administrer AVANDARYL[®] aux femmes qui allaitent. Si l'administration d'AVANDARYL[®] est interrompue et si le régime alimentaire seul est insuffisant pour équilibrer la glycémie, une insulinothérapie devrait être envisagée (voir Femmes enceintes).

Pédiatrie (< 18 ans) : On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi d'AVANDARYL[®] 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. AVANDARYL[®] n'est donc pas indiqué chez ces patients.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Maléate de rosiglitazone

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

Glimépiride

Une partie substantielle de la dose de glimépiride administrée est excrétée par le rein et le risque de réactions toxiques associé au médicament peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Parce que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une baisse de la fonction rénale, on doit choisir la dose avec soin et il peut s'avérer utile de surveiller la fonction rénale.

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles à l'action hypoglycémisante des médicaments qui exercent de tels effets. Par conséquent, on doit opter pour une approche conservatrice pour déterminer la posologie initiale, les paliers d'augmentation de la dose et la posologie d'entretien, en fonction des valeurs de la glycémie avant et après l'instauration du traitement pour éviter toute réaction hypoglycémique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Il est recommandé de doser chez tous les patients les enzymes hépatiques avant le début du traitement par AVANDARYL[®] et périodiquement par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans des essais cliniques, on a signalé un nombre comparable de cas d'hypoglycémie chez les patients ayant reçu l'association maléate de rosiglitazone-sulfonylurée et chez ceux traités par une sulfonylurée en monothérapie. Dans les études à double insu, une hypoglycémie a été signalée par 5,2 % des patients recevant le maléate de rosiglitazone en association avec une sulfonylurée, par 5,9 % de ceux ayant pris une sulfonylurée en monothérapie, par 0,6 % des patients sous maléate de rosiglitazone en monothérapie et par 0,2 % de ceux du groupe placebo.

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

La fréquence globale d'hypoglycémie chez les patients traités par le glimépiride au cours d'essais comparatifs avec placebo était d'environ 14 %. Dans deux essais de longue durée (2 à 2,5 ans) très rigoureux, la fréquence des réactions hypoglycémiques variait de 2,1 à 3,1 %.

Maléate de rosiglitazone

Dans le cadre d'essais cliniques, des cas d'anémie et d'œdème semblaient être signalés plus fréquemment à des doses plus élevées, étaient généralement de gravité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par le maléate de rosiglitazone.

Au cours des essais cliniques, l'incidence d'œdème était de 4,8 % chez les sujets prenant du maléate de rosiglitazone en monothérapie, de 1,3 % chez les sujets recevant le placebo, de 1,0 % chez les sujets traités par une sulfonylurée et de 4,0 % chez ceux qui recevaient du maléate de rosiglitazone en association avec une sulfonylurée. Un traitement a été nécessaire chez 1,2 % des sujets sous maléate de rosiglitazone en monothérapie qui ont présenté un œdème. 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'oedème ont été plus fréquemment observés lorsque le maléate de rosiglitazone a été administré en association avec une sulfonyleurée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Cardiovasculaire et ESSAIS CLINIQUES).

Dans les essais cliniques, une incidence accrue d'insuffisance cardiaque a été observée lorsque le maléate de rosiglitazone a été ajouté à une sulfonyleurée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Dans les études à double insu où on a administré le maléate de 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 0,8 % de ceux sous sulfonyleurée et à 1,2 % de ceux qui recevaient le maléate de rosiglitazone en association avec une sulfonyleurée.

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

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 de 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 (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).

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).

Des cas d'anémie ont été signalés par 1,9 % des patients sous maléate de rosiglitazone en monothérapie comparativement à 0,7 % dans le groupe placebo, 0,6 % pour les sulfonyles et 2,0 % pour le maléate de rosiglitazone en association avec une sulfonyle.

Une augmentation de l'appétit a été observée lors des essais cliniques menés sur le maléate de rosiglitazone en monothérapie ou en association avec une sulfonyle.

Une constipation de nature généralement légère à modérée a été observée au cours des essais cliniques menés sur le maléate de rosiglitazone en monothérapie ou en association avec une sulfonyle.

Glimépiride

Les effets indésirables autres que l'hypoglycémie ayant un lien de causalité possible ou probable avec le médicament expérimental survenus chez plus de 1 % des patients traités par le glimépiride au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo réalisés aux États-Unis étaient notamment les étourdissements (1,7 %), l'asthénie (1,6 %), les céphalées (1,5 %) et les nausées (1,1 %).

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.

Maléate de rosiglitazone

Essais cliniques contrôlés : La fréquence et les types de manifestations indésirables qui ont été signalées au cours des essais cliniques contrôlés d'une durée de 26 semaines sur le maléate de rosiglitazone en association avec une sulfonylurée, comparativement aux effets indésirables signalés avec le maléate de rosiglitazone et une sulfonylurée en monothérapie sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1 Manifestations indésirables (fréquence ≥ 5 %, tous groupes de traitement confondus) signalées par les patients durant les essais cliniques à double insu d'une durée de 26 semaines avec le maléate de rosiglitazone en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée

	Maléate de rosiglitazone <i>n</i> = 2526	Placebo <i>n</i> = 601	Sulfonylurée <i>n</i> = 626	Maléate de rosiglitazone à 4 mg plus sulfonylurée <i>n</i> = 405
Effet indésirable	%	%	%	%
Terminologie privilégiée				
Infection des voies respiratoires supérieures	9,9	8,7	7,3	8,6
Blessure*	7,6	4,3	6,1	6,7
Céphalée	5,9	5,0	5,4	4,9
Dorsalgie	4,0	3,8	5,0	2,0
Hyperglycémie	3,9	5,7	8,1	4,2
Fatigue	3,6	5,0	1,9	1,7
Hypoglycémie	0,6	0,2	5,9	5,2
Étourdissement	2,5	1,7	3,0	5,4
Hypercholestérolémie	3,4	0,5	1,3	5,2

* comprend coupures, brûlures, entorses, fractures, chutes, accidents et interventions chirurgicales

Globalement, les types de manifestations indésirables signalées avec l'association maléate de rosiglitazone-sulfonylurée ont été semblables à celles survenues au cours du traitement par le maléate de rosiglitazone seul.

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 sulfonylurée par rapport aux sujets répartis aléatoirement

pour recevoir la metformine en association avec une sulfonylurée (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/Sulfonylurée (<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/Sulfonylurée (<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/Sulfonylurée (<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)	<i>p</i> = 0,3160
Membre supérieur	23 (2,0) [23]	19 (1,6) [19]	1,22 (0,67, 2,23)	<i>p</i> = 0,6261
Extrémités des membres inférieurs	23 (2,0) [24]	11 (1,0) [11]	2,11 (1,03, 4,31)	<i>p</i> = 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)	

Glimépiride

Effets gastro-intestinaux : Des troubles gastro-intestinaux comme les nausées ou la plénitude gastrique peuvent parfois se produire. On a également rapporté des vomissements, des douleurs gastro-intestinales et de la diarrhée. Cependant, la fréquence de ces manifestations dans les essais contrôlés par placebo a été similaire à celle observée dans le groupe placebo. On a signalé dans de rares cas une hausse des taux des enzymes hépatiques. Les sulfonylurées, y compris le glimépiride, peuvent aussi, dans des cas isolés, entraîner un dysfonctionnement hépatique (s'accompagnant par exemple d'une cholestase et d'un ictère), ainsi qu'une hépatite pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique.

Réactions cutanées : Des réactions cutanées allergiques telles que prurit, érythème, urticaire et éruptions morbilliformes ou maculopapuleuses ont été signalées chez moins de 1 % des patients. Ces réactions peuvent être passagères et disparaître en dépit de la poursuite du traitement par le glimépiride. Si ces réactions d'hypersensibilité persistent ou s'aggravent, on doit cesser l'administration du médicament. Les cas de porphyrie cutanée tardive, les réactions de photosensibilité et la vascularite allergique, dans certains cas ayant évolué de réactions légères à graves (y compris le choc anaphylactique) ont été signalés avec des sulfonylurées, dont le glimépiride.

Effets hématologiques : Des cas de leucopénie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de thrombocytopénie, d'anémie aplasique, d'érythrocytopénie, de granulocytopénie et de pancytopénie ont été signalés avec des sulfonylurées, dont le glimépiride.

Effets métaboliques : L'administration de sulfonylurées peut s'accompagner de porphyrie hépatique ou de réactions rappelant la réponse au disulfirame; ces réactions n'ont toutefois pas été rapportées avec le glimépiride jusqu'à maintenant. On a signalé des cas d'hyponatrémie à la suite de l'administration du glimépiride et de toutes les autres sulfonylurées, le plus souvent chez des patients qui suivaient d'autres traitements médicamenteux ou qui souffraient de maladies reconnues pour causer une hyponatrémie ou pour augmenter la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH). Aucun cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) n'a été signalé avec le glimépiride, mais on a observé ce dérèglement à la suite de l'administration de certaines autres sulfonylurées, ce qui suggère que ces composés peuvent accroître l'action périphérique (antidiurétique) de l'ADH ou en augmenter la sécrétion, ou exercer ces deux effets à la fois.

Autres effets indésirables : L'administration de glimépiride peut s'accompagner de vision trouble ou des troubles de l'accommodation, ou ces deux effets à la fois. Ces effets relèveraient des fluctuations de la glycémie et seraient plus marqués au début du traitement. Ces troubles affectent également les diabétiques non traités et le traitement peut en fait les atténuer. La fréquence de la vue brouillée relevée au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo a été de 3,4 % dans le groupe placebo et de 1,7 % dans le groupe traité par le glimépiride.

Données ophtalmologiques chez l'humain : Durant les études de longue durée portant sur le glimépiride, on a procédé à des examens ophtalmologiques chez plus de 500 sujets à l'aide de la méthodologie décrite par Taylor et West et par Laties *et al.* Aucune différence significative entre le glimépiride et le glyburide n'a été observée quant au nombre de sujets présentant des changements cliniquement significatifs sur le plan de l'acuité visuelle, de la tension intraoculaire ou de l'une des cinq variables liées au cristallin. Des examens ophtalmologiques ont été effectués durant les études de longue durée à l'aide de la méthode de Chylack *et al.* Aucune différence significative ou cliniquement pertinente n'a été observée entre le glimépiride et

le glipizide quant à la progression de la cataracte par une évaluation subjective LOCS II (système de classification de l'opacité du cristallin) et par des systèmes d'analyse objective d'images, l'acuité visuelle, la pression intraoculaire et l'examen ophtalmologique général.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Paramètres hématologiques : De faibles réductions au niveau des paramètres hématologiques ont été plus fréquentes avec le maléate de rosiglitazone qu'avec le placebo. Une leucopénie a été observée chez 0,4 % des sujets prenant le maléate de rosiglitazone comparativement à 0,2 % des sujets recevant le placebo, à 0,6 % de ceux qui prenaient une sulfonilurée et à 1,1 % de ceux qui recevaient le maléate de rosiglitazone en association avec une sulfonilurée. Ces réductions relèvent peut-être de l'augmentation du volume plasmatique observée durant le traitement par le maléate de 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.

Lipides : De légères augmentations des taux de cholestérol total et de cholestérol LDL ont été notées à la suite du traitement par le maléate de rosiglitazone (voir Tableau 3, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie et effets cliniques).

Transaminases sériques : Dans des études cliniques menées auprès de 4598 patients traités par le maléate de 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 le maléate de 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 le maléate de 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 le maléate de 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 l'ALT de plus du triple de la limite supérieure de la normale était de 0,35 chez les patients traités par le maléate de 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 du maléate de 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. On n'a reçu que très rarement des rapports de post-commercialisation d'œdème de Quincke ou d'urticaire. (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 le maléate de rosiglitazone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique).

On n'a reçu que très rarement des rapports de réactions anaphylactiques, d'éruptions cutanées ou de prurit.

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 (par ex., paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide). Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été effectuée avec la cérvastatine et le paclitaxel, des substrats de l'isoenzyme 2C8. La possibilité d'une interaction cliniquement pertinente avec la cérvastatine est considérée faible. 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 maléate de rosiglitazone et des inhibiteurs du CYP2C8 (par 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 maléate de rosiglitazone lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 sont co-administrés.

L'administration concomitante de maléate de rosiglitazone et d'un inducteur du CYP2C8 (par 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 envisagés 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 : Le maléate de 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.

Glimépiride

Le glimépiride est métabolisé par le cytochrome CYP2C9, ce qu'il faut prendre en considération lorsqu'il est administré en association avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP2C9.

L'administration concomitante du glimépiride et d'inhibiteurs du CYP2C9 (par ex., fluconazole) a donné lieu à des concentrations plasmatiques accrues du glimépiride. Comme il existe une possibilité de hausse du risque de manifestations indésirables liées à la dose (par ex., hypoglycémie), une réduction de la dose de glimépiride peut s'avérer nécessaire lorsque des inhibiteurs du CYP2C9 sont co-administrés.

Interactions médicament-médicament

AVANDARYL®

Des doses orales uniques de glimépiride administrées à 14 adultes en bonne santé n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la rosiglitazone. Aucune réduction cliniquement significative de l'ASC et de la C_{max} du glimépiride n'a été observée après l'administration répétée de doses de maléate de rosiglitazone pendant 8 jours chez des adultes en bonne santé.

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 le maléate de rosiglitazone a été coadministré avec un contraceptif oral. Chez l'une de ces femmes, on a enregistré une réduction de 40 % de l'exposition à l'éthinyloestradiol (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'éthinyloestradiol ou de la noréthindrone chez chacune de ces femmes.

Digoxine : L'administration orale répétée de maléate 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.

Warfarine : La coadministration de maléate 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) était < 2,75. Des doses répétées de maléate 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 systémique de la rosiglitazone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). Des études pharmacocinétiques additionnelles n'ont démontré aucun effet cliniquement important de l'acarbose, de la ranitidine, ou de la metformine sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone.

Méthotrexate : Une étude d'interaction menée auprès de 22 patients adultes présentant un psoriasis a porté sur l'effet de doses répétées de maléate 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 maléate de rosiglitazone.

Glimépiride

L'administration concomitante d'acide acétylsalicylique (1 g 3 fois par jour) et du glimépiride s'est traduite par une diminution de 34 % de l'ASC moyenne du glimépiride et, par conséquent, par une augmentation de 34 % de la CL/f moyenne. La C_{max} moyenne a diminué de 4 %. La glycémie et la concentration sérique du peptide C n'ont pas été modifiées et aucun symptôme d'hypoglycémie n'a été signalé.

L'administration concomitante de cimétidine (800 mg 1 fois par jour) ou de ranitidine (150 mg 2 fois par jour) et d'une dose orale unique de 4 mg de glimépiride n'a pas modifié de façon significative l'absorption ni le sort du glimépiride et on n'a pas observé non plus de changements de la symptomatologie hypoglycémique.

L'administration concomitante de propranolol (40 mg 3 fois par jour) et du glimépiride s'est accompagnée d'une hausse significative de la C_{max} , de l'ASC et de la $T_{1/2}$ du glimépiride se chiffrant respectivement à 23 %, à 22 % et à 15 %, et

d'une diminution de 18 % de la CL/f. La présence des principaux métabolites dans l'urine, soit un dérivé cyclohexyl-hydroxy-méthyle (M1) et un dérivé carboxy (M2) n'a toutefois pas été affectée. La pharmacodynamie du glimépiride est restée sensiblement la même chez les sujets sains recevant du propranolol et un placebo. Une compilation des données provenant de divers essais cliniques réalisés auprès de patients atteints de diabète de type 2 a permis de constater que l'administration concomitante, sans témoin comparatif, de bêta-bloquants et de glimépiride ne s'est pas accompagnée d'interactions indésirables significatives sur le plan clinique. Cependant, si le patient est traité par des bêta-bloquants, la prudence est de rigueur et les patients doivent être bien avertis des risques d'hypoglycémie.

L'ajout du glimépiride (4 mg 1 fois par jour) n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques des énantiomères R et S de la warfarine à la suite de l'administration d'une dose unique (25 mg) d'un mélange racémique de warfarine à des sujets sains. On n'a pas observé de modifications de la liaison de la warfarine aux protéines plasmatiques. Le traitement par le glimépiride s'est soldé par une diminution légère, mais statistiquement significative, de la réponse pharmacodynamique à la warfarine. Les réductions de la surface moyenne sous la courbe du temps de prothrombine (TP) et de la valeur maximale de celui-ci durant le traitement par le glimépiride ont été minimales (3,3 % et 9,9 % respectivement) et sont vraisemblablement dénuées d'incidences cliniques.

Chez des sujets sains, la prise concomitante de ramipril (un inhibiteur de l'ECA) à raison d'une dose de 5 mg une fois par jour n'a pas modifié la réponse du glucose, de l'insuline et du peptide C dans le sérum, ni celle du glucagon dans le plasma, à l'administration de 2 mg de glimépiride. Aucun symptôme d'hypoglycémie n'a été rapporté.

Une étude menée chez douze volontaires en bonne santé a révélé que le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) administré à raison de 200 mg une fois par jour, a augmenté l'exposition systémique du glimépiride d'environ deux fois et demi (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Une étude menée chez dix volontaires en bonne santé a révélé que la rifampicine (un inducteur du CYP2C9) administré à raison de 600 mg une fois par jour, a réduit l'exposition systémique du glimépiride de 34 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

La phénytoïne, le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxen et l'acide méfénamique sont quelques uns des autres médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ 2C9 susceptibles d'entrer en interaction avec le glimépiride. Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été réalisée sur les interactions médicamenteuses, une compilation des données provenant de divers essais cliniques a permis de constater que l'administration concomitante, sans témoin comparatif, de glimépiride et d'inhibiteurs calciques, d'œstrogène, de fibrates, d'AINS, d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase,

de sulfamides ou d'hormone thyroïdienne ne s'est pas accompagnée d'interactions indésirables significatives sur le plan clinique.

Certains agents peuvent intensifier l'action hypoglycémiant des sulfonyles, notamment les stéroïdes anabolisants et les hormones sexuelles mâles, les inhibiteurs de l'ECA, l'insuline et autres antidiabétiques oraux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'autres types d'agents qui se lient en forte proportion aux protéines plasmatiques, comme l'azapropazone, les sulfamides (par ex., le sulfaphénazole), le chloramphénicol, la clarithromycine, les dérivés coumariniques, la cyclophosphamide, le disopyramide, le fénfluramide, la fenfluramine, les fibrates, le fluconazole, la fluoxétine, la guanéthidine, l'ifosfamide, le miconazole, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, l'oxyphenbutazone, l'acide para-aminosalicylique, la pentoxifylline (à forte dose par voie parentérale), la phénylbutazone, le probénécide, le propranolol, les quinolones, les salicylates, les antibiotiques sulfamides, la sulfinpyrazone et les tétracyclines. Les patients traités par le glimépiride qui reçoivent l'un ou l'autre de ces agents doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe d'hypoglycémie. Quand on cesse d'administrer un de ces médicaments à un patient traité par le glimépiride, on doit surveiller de près les signes de perte de l'équilibre glycémique.

Certains médicaments peuvent causer une hyperglycémie et entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Ces agents comprennent notamment certains diurétiques, dont les dérivés thiazidiques, l'acétazolamide, les barbituriques, les corticostéroïdes, le diazoxide, l'épinéphrine et d'autres agents sympathomimétiques, le glucagon, l'isoniazide, les laxatifs (après un usage prolongé), l'acide nicotinique (à forte dose), les œstrogènes et les progestatifs, les phénothiazines, la phénytoïne, la rifampicine et les hormones thyroïdiennes. Les patients traités par le glimépiride qui reçoivent l'un ou l'autre de ces agents doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe de perte de l'équilibre glycémique. Quand on cesse d'administrer un de ces médicaments à un patient traité par le glimépiride, on doit surveiller de près les signes d'hypoglycémie.

Les antagonistes des récepteurs H₂, les bêta-bloquants, la clonidine et la réserpine peuvent augmenter ou, au contraire, diminuer l'effet hypoglycémiant.

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

AVANDARYL[®] doit être administré une fois par jour avec un repas. On doit individualiser la posologie du traitement antidiabétique par AVANDARYL[®] en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité. Il n'existe aucune relation posologique exacte entre AVANDARYL[®] et d'autres agents antidiabétiques.

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer spécifiquement l'innocuité et l'efficacité d'AVANDARYL[®] chez les patients auparavant traités par d'autres hypoglycémifiants 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

AVANDARYL[®] ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes ou qui allaitent. On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation d'AVANDARYL[®] chez les patients âgés de moins de 18 ans; par conséquent, il n'est pas recommandé d'administrer AVANDARYL[®] à des patients pédiatriques.

Chez les patients âgés, affaiblis ou mal nourris, ou chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, il convient d'opter pour une approche conservatrice pour déterminer la dose initiale, les paliers d'augmentation de la dose et la posologie d'entretien d'AVANDARYL[®] afin d'éviter tout risque de réaction hypoglycémique. (Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie). Il existe peu de données sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et conséquemment la rosiglitazone devrait être utilisée avec prudence chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

On ne doit pas entreprendre le traitement par AVANDARYL[®] 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, Insuffisance hépatique). Il est recommandé de vérifier les enzymes hépatiques chez tous les patients avant de commencer un traitement par AVANDARYL[®] et périodiquement par la suite. AVANDARYL[®] 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

AVANDARYL[®] est offert pour administration orale sous forme de comprimés contenant une dose fixe de 4 mg de maléate de rosiglitazone associé à des doses variables de glimépiride (1, 2 ou 4 mg) dans le même comprimé.

Pour les patients n'obtenant pas une maîtrise adéquate par la rosiglitazone ou une sulfonylurée en monothérapie, la dose initiale habituelle d'AVANDARYL[®] est de 4 mg/1 mg ou de 4 mg/2 mg une fois par jour. Quand on passe d'un traitement d'association maléate de rosiglitazone-glimépiride en comprimés distincts, la dose initiale habituelle d'AVANDARYL[®] est la dose actuelle de maléate de rosiglitazone et de glimépiride. La dose quotidienne maximale recommandée d'AVANDARYL[®] est de 4 mg de maléate de rosiglitazone et de 4 mg de glimépiride.

On doit attendre suffisamment longtemps après le début du traitement pour évaluer la réponse thérapeutique. La mesure de la glycémie à jeun devrait être utilisée pour établir la réponse au traitement par AVANDARYL[®] :

- Pour les patients qui recevaient antérieurement la rosiglitazone en monothérapie et qui passent à AVANDARYL[®], il est recommandé d'augmenter graduellement la dose si la glycémie n'est pas adéquatement équilibrée après 1 à 2 semaines. Si la maîtrise glycémique est encore insuffisante, on peut augmenter la dose quotidienne d'AVANDARYL[®] par paliers ne dépassant pas 2 mg de glimépiride à des intervalles de 1 à 2 semaines jusqu'à la dose quotidienne totale recommandée de 4 mg de maléate de rosiglitazone/4 mg de glimépiride;
- Pour les patients qui passent à AVANDARYL[®] après avoir été traités par une sulfonylurée en monothérapie, il peut falloir attendre 2 semaines avant de voir une réduction de la glycémie et 2 à 3 mois pour constater le plein effet de la rosiglitazone. Si l'équilibre glycémique est insuffisant, on peut augmenter la dose de glimépiride. La dose de rosiglitazone ne doit pas dépasser 4 mg. Comme pour les autres agents antidiabétiques contenant une sulfonylurée, aucune période de transition n'est nécessaire pour faire passer les patients à un traitement par AVANDARYL[®]. Chez ces patients, une surveillance attentive (1 à 2 semaines) des signes d'hypoglycémie doit être effectuée lors du passage du traitement par une sulfonylurée à demi-vie plus longue (p. ex., chlorpropamide) au glimépiride, en raison du risque de chevauchement de l'effet des deux médicaments;
- En cas d'hypoglycémie durant la période d'augmentation de la dose ou durant le traitement, on peut envisager de réduire la posologie de la sulfonylurée contenue dans AVANDARYL[®].

Oubli d'une dose

Si le patient oublie de prendre une dose d'AVANDARYL[®], il doit être informé de la prendre aussitôt qu'il se rendra compte de son oubli. S'il omet de prendre

AVANDARYL® pendant une journée entière, il doit prendre sa dose comme d'habitude le lendemain. On doit aviser le patient de ne pas prendre une double dose.

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'AVANDARYL®. Le surdosage du glimépiride peut provoquer une hypoglycémie. Les réactions hypoglycémiques légères, qui ne s'accompagnent pas d'une perte de conscience ou d'anomalie neurologique, doivent être traitées par l'ingestion de glucose et par un ajustement de la posologie ou de l'horaire des repas, ou des deux à la fois. Les patients victimes d'un surdosage doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce que le médecin ait établi qu'ils sont hors de danger. Bien que peu fréquentes, les réactions hypoglycémiques graves associées à un coma, à des crises convulsives ou à d'autres signes d'atteinte neurologique, constituent des urgences médicales nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. En cas de surdosage, il faut recourir aux mesures thérapeutiques habituellement adoptées pour le traitement de l'hypoglycémie, selon l'état du patient. Le patient doit être surveillé de près pendant au moins 24 à 48 heures, car l'hypoglycémie peut réapparaître après une phase de normalisation clinique apparente.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les comprimés AVANDARYL® associent deux antidiabétiques à modes d'action 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 : la rosiglitazone, un membre de la classe des thiazolidinediones, et le glimépiride, un membre de la classe des sulfonyles. Les thiazolidinediones sont des agents insulinosensibilisateurs qui agissent principalement en stimulant l'utilisation périphérique du glucose, alors que les sulfonyles exercent principalement leur effet en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques fonctionnelles.

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 le maléate de rosiglitazone en monothérapie ou en association avec une sulfonyle 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.

Le maléate de 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 le maléate de 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 glimépiride semble exercer ses effets hypoglycémisants principalement en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β actives du pancréas. Des effets extrapancréatiques peuvent également jouer un rôle dans le mode d'action du glimépiride. Ces effets sont étayés à la fois par des études précliniques et cliniques qui ont montré que l'administration de glimépiride peut accroître la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline. Ces données concordent avec les résultats d'un essai de longue durée ayant porté sur le glimépiride et réalisé avec contrôle placebo après répartition aléatoire des patients. On a en effet constaté que le glimépiride avait amélioré l'insulinémie et le taux de peptide C postprandiaux, de même que la maîtrise générale de la glycémie sans augmentation cliniquement significative de l'insulinémie ni du taux de peptide C à jeun. On n'a toutefois pas entièrement élucidé le mécanisme par lequel le glimépiride baisse la glycémie dans le cadre d'un traitement de longue durée.

Pharmacodynamie et effets cliniques

Dans les études cliniques, le traitement par le maléate de rosiglitazone a produit une amélioration de l'équilibre glycémique, d'après les valeurs de glycémie 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, l'effet s'étant maintenu pendant au moins 52 semaines. 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 le maléate de 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 les sulfonyles agissent surtout en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques fonctionnelles. La coadministration de maléate de rosiglitazone et de sulfonyle a produit une amélioration significative de l'équilibre glycémique par rapport à l'un ou l'autre de ces deux agents utilisés seuls, ce qui démontre l'effet synergique de l'association maléate de rosiglitazone-sulfonyle sur l'équilibre de la glycémie. Chez les patients dont le diabète de type 2 n'était pas adéquatement maîtrisé par une sulfonyle en monothérapie, l'ajout du maléate de 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 essais cliniques menés sur le maléate de rosiglitazone (voir Tableau 3). En outre, le maléate de 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. On doit réévaluer le traitement dans le cas d'un gain de poids excessif (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Tableau 3 : Changements de poids (kg) par rapport au départ durant les essais cliniques menés avec le maléate de rosiglitazone

Groupe de traitement	Durée	Groupe témoin		Maléate de rosiglitazone 4 mg	Maléate de 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					
Maléate de rosiglitazone	26 semaines	placebo	- 0,9 (-2,8, 0,9) (-9,6 à 6,8) n = 210	1,0 (-0,9, 3,6) (-11,6 à 12,7) n = 436	3,1 (1,1, 5,8) (-6,8 à 13,9) n = 439
Maléate de rosiglitazone	52 semaines	sulfonylurée	2,0 (0, 4,0) (-11,5 à 12,2) n = 173	2,0 (-0,6, 4,0) (-7,0 à 16,0) n = 150	2,6 (0, 5,3) (-11,0 à 22,0) n = 157
Rosiglitazone	48 mois	metformine	- 2,4 (-5,4, 0,5) (- 46,0 à 12,9) n = 1441		3,5 (0,0, 8,1) (- 31,0 à 41,3) n = 1 456
		glyburide	2,0 (-1,0, 4,8) (- 28,6 à 24,9) n = 1441		
Traitement d'association					
Maléate de	26	sulfonylurée	0	1,8	-

rosiglitazone + sulfonyleurée	semaines		(-1,3, 1,2) (- 6,0 à 14,0) n = 1043	(0, 3,1) (-5,0 à 11,5) n = 392	
Maléate de rosiglitazone + metformine	26 semaines	metformine	-1,4 (- 3,2, 0,2) (-7,7 à 5,9) n = 175	0,8 (-1,0, 2,6) (-6,8 à 9,8) n = 100	2,1 (0, 4,3) (-5,4 à 13,1) n = 184

Les sujets présentant des anomalies lipidiques n'ont pas été exclus des essais cliniques sur le maléate de rosiglitazone. Dans tous les essais contrôlés s'échelonnant sur 26 semaines, la monothérapie par le maléate de 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 au placebo et au glyburide (Tableau 4).

Les hausses du taux de C-LDL sont survenues surtout au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement par le maléate de 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. Étant donné le lien chronologique entre l'administration du produit et l'apparition des anomalies lipidiques, l'étude de 52 semaines contrôlée par le glyburide est la plus pertinente pour évaluer les effets à long terme sur le profil lipidique. Au début du traitement, à la semaine 26 et à la semaine 52, les valeurs médianes du rapport C-LDL/C-HDL étaient respectivement de 3,0, 2,9 et 2,8 pour le maléate de rosiglitazone à raison de 4 mg deux fois par jour et les valeurs médianes du rapport cholestérol total/C-HDL étaient respectivement de 4,76, 4,52 et 4,35. Les valeurs correspondantes pour le glyburide étaient 3,2, 2,9 et 2,7 (C-LDL/C-HDL) et 4,90, 4,61 et 4,36 (CT/C-HDL).

Les variations des taux de C-LDL et de C-HDL après le traitement par maléate de rosiglitazone en association avec une sulfonyleurée ont suivi à peu près la même courbe que les variations associées au maléate de rosiglitazone seul.

Les modifications du taux de triglycérides durant un traitement par maléate de rosiglitazone ont été variables et n'ont pas différé statistiquement des changements observés chez les sujets prenant un placebo et ceux sous glyburide.

Tableau 4 : Sommaire des variations des taux de lipides dans les études de 26 semaines contrôlées par placebo et les études de 26 et de 52 semaines contrôlées par le glyburide sur AVANDIA® en monothérapie

	Études contrôlées par placebo Semaine 26			Étude contrôlée par le glyburide Semaine 26 et semaine 52			
	Placebo	Maléate de rosiglitazone		Glyburide (dose croissante)		Maléate de rosiglitazone 8 mg	
			4 mg/j our	8 mg/j our	sem. 26	sem. 52	sem. 26
Acides gras libres (mmol/L)							
N	207	428	436	181	168	166	145
Taux initial (médiane)	0,61	0,58	0,61	0,92	0,92	0,93	0,93
Variation (%) par rapport au taux initial (médiane)	-4,0	-	-23,5	-5,5	-9,7	-26,7	-24,7
		15,6					
C-LDL (mmol/L)							
N	190	400	374	175	160	161	133
Taux initial (médiane)	3,15	3,26	3,19	3,68	3,55	3,62	3,62
Variation (%) par rapport au taux initial (médiane)	+2,5	+10,3	+14,8	-3,7	-3,3	+7,1	+7,3
C-HDL (mmol/L)							
N	208	429	436	184	170	170	145
Taux initial (médiane)	1,06	1,14	1,09	1,17	1,18	1,19	1,19
Variation (%) par rapport au taux initial (médiane)	+8,2	+10,3	+11,3	+4,7	+8,0	+13,2	+17,4

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

Pharmacocinétique

Biodisponibilité

AVANDARYL®

Dans une étude sur la bioéquivalence d'AVANDARYL® à raison de 4 mg/4 mg, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) de la rosiglitazone après l'administration d'un seul comprimé contenant l'association étaient bioéquivalentes au maléate de rosiglitazone à raison de 4 mg administrée en concomitance avec le glimépiride à 4 mg administré à jeun. L'ASC et la C_{max} du glimépiride après l'administration d'une seule dose de 4 mg/4 mg à jeun étaient bioéquivalentes à celles du glimépiride administré en concomitance avec le maléate de rosiglitazone à 4 mg (se reporter aux Tableaux 5 et 6 - Données comparatives sur la biodisponibilité). Lorsque AVANDARYL® était administré avec des aliments, le taux et le degré d'absorption de ses deux composants, la rosiglitazone et le

glimépiride, étaient équivalents au taux et au degré d'absorption de la rosiglitazone et du glimépiride administrés en concomitance sous forme de comprimés distincts avec des aliments. Une étude croisée à deux permutations et à répartition aléatoire a été effectuée chez 30 volontaires en bonne santé (hommes et femmes) qui ont reçu à jeun une dose unique d'AVANDARYL[®] [1 x (4 mg de maléate de rosiglitazone/4 mg de glimépiride)] ou AVANDIA[®] (1 x 4 mg de maléate de rosiglitazone) administré en concomitance avec Amaryl[®] (1 x 4 mg de glimépiride).

Tableau 5 : Tableau des données comparatives sur la biodisponibilité de la rosiglitazone

[1 x 4 mg administré sous la forme 1 x (4 mg de maléate de rosiglitazone/4 mg de glimépiride)
 et sous la forme 1 x 4 mg de maléate de rosiglitazone administré en concomitance avec 1 x 4 mg de glimépiride]
 D'après les données mesurées
 Moyenne géométrique
 Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Essai AVANDARYL [®]	Référence AVANDIA [†]	Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	1097 1269 (25,54)	1099 1245 (74,06)	100	96-104
ASC _I (ng.h/mL)	1134 1296 (24,88)	1136 1275 (67,52)	100	96-104
C _{MAX} (ng/mL)	231,4 263,8 (22,23)	226,1 257,0 (75,28)	102	92-114
T _{MAX} * (h)	1,11 (48,71)	1,14 (93,91)		
T _{1/2} * (h)	3,53 (13,66)	3,55 (18,78)		

[†] Comprimés AVANDIA[®], fabriqués aux États-Unis par GlaxoSmithKline Inc.

* exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Tableau 6 : Tableau des données comparatives sur la biodisponibilité du glimépiride

[1 x 4 mg administré sous la forme 1 x (4 mg de maléate de rosiglitazone/4 mg de glimépiride)
et sous la forme 1 x 4 mg de glimépiride administré en concomitance
avec 1 x 4 mg de maléate de rosiglitazone]

D'après les données mesurées

Moyenne géométrique

Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Test AVANDARYL®	Référence Amaryl†	Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	930 988 (35,55)	1022 1089 (33,16)	91	87-96
ASC _I (ng.h/mL)	1035 1093 (33,80)	1082 1157 (33,59)	96	91-100
C _{MAX} (ng/mL)	149 160,8 (40,01)	170 184,1 (40,46)	88	76-101
T _{MAX} * (h)	3,63 (45,23)	3,54 (61,57)		
T _{1/2} * (h)	7,48 (31,96)	5,10 (42,02)		

† Comprimés Amaryl® fabriqués aux États-Unis par Aventis Pharmaceuticals

* exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} du glimépiride ont augmenté de manière proportionnelle à la dose après l'administration d'AVANDARYL® à raison de 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg et 4 mg/4 mg. L'administration d'AVANDARYL® avec des aliments a entraîné une réduction du taux, mais pas du degré, de l'absorption de la rosiglitazone et une augmentation tant du taux que du degré d'absorption du glimépiride comparativement à l'état à jeun.

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 est atteint au bout d'une heure. La

concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC_{0-inf}) de la rosiglitazone augmentent proportionnellement à la dose à l'intérieur de la zone thérapeutique.

Glimépiride

À la suite de son administration par voie orale, le glimépiride est absorbé en totalité (100 %) dans l'appareil gastro-intestinal. Des études sur l'administration de doses uniques par voie orale à des sujets sains et de doses répétées par voie orale à des sujets atteints d'un diabète de type 2 ont permis de démontrer que le glimépiride était absorbé de façon significative dans l'heure suivant son administration, les concentrations maximales (C_{max}) étant atteintes en 2 ou 3 heures.

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.

Glimépiride

On a établi le volume de distribution (V_d) du glimépiride à 8,8 L (113 mL/kg) et sa clairance totale (CL) à 47,8 mL/min à la suite de son administration par voie intraveineuse à des sujets sains. La liaison aux protéines plasmatiques était supérieure à 99,5 %.

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.

Glimépiride

Le glimépiride est complètement métabolisé par oxydation après son administration par voie i.v. ou orale. Les principaux métabolites sont un dérivé

cyclohexyl-hydroxy-méthyle (M1) et un dérivé carboxy (M2). Il a été démontré que le cytochrome P₄₅₀ 2C9 intervenait dans la biotransformation du glimépiride en M1. Le M1 est ensuite dégradé en M2 sous l'action d'une ou de plusieurs enzymes cytosoliques. Le métabolite M1, mais pas le M2, possède environ 1/3 de l'activité pharmacologique de la molécule mère dans un modèle expérimental animal; toutefois, on ignore si l'effet hypoglycémiant du M1 est significatif sur le plan clinique chez l'humain.

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. La demi-vie d'élimination de la rosiglitazone est de 3 à 4 heures et est indépendante de la dose.

Glimépiride

À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de glimépiride marqué au ¹⁴C, on a récupéré environ 60 % de la radioactivité totale dans l'urine au bout de 7 jours et le M1 (prédominant) et le M2 représentaient de 80 à 90 % de la dose récupérée dans l'urine. Environ 40 % de la radioactivité totale s'est retrouvée dans les selles, le M1 et le M2 (prédominant) représentant environ 70 % de la proportion récupérée dans les selles. On n'a pas observé d'excrétion biliaire notable du glimépiride ni de son métabolite M1 après administration par voie i.v.

Populations particulières et états pathologiques

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique sur AVANDARYL[®] dans les populations spéciales mentionnées ci-après. Les renseignements qui suivent concernent les composants individuels d'AVANDARYL[®].

Pédiatrie : On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique obtenue par des études chez l'enfant, que ce soit pour la rosiglitazone ou pour le glimépiride.

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

On a comparé la pharmacocinétique du glimépiride (6 mg/jour) chez des patients atteints d'un diabète de type 2 âgés de 65 ans et moins et chez des patients de plus de 65 ans. On n'a pas noté de différence significative au chapitre de la pharmacocinétique du glimépiride entre les deux groupes d'âge. L'ASC moyenne à l'état d'équilibre chez les patients plus âgés a été de 13 % inférieure à celle

des plus jeunes : la clairance moyenne ajustée selon le poids pour les patients plus âgés s'est révélée supérieure de 11 % à celle du groupe de patients plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie).

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. Le traitement associant le maléate de rosiglitazone et une sulfonilurée a amélioré l'équilibre glycémique tant chez les hommes que chez les femmes. Dans les études portant sur l'association maléate de rosiglitazone-sulfonilurée, on a observé une réponse thérapeutique supérieure chez les femmes. Pour un indice de masse corporelle (IMC) donné, la masse adipeuse tend à être plus élevée chez les femmes que chez les hommes. La cible moléculaire de la rosiglitazone, le PPAR- γ , étant exprimée dans les tissus adipeux, cette caractéristique distinctive pourrait expliquer, du moins en partie, la réponse plus marquée au maléate de rosiglitazone associé à une sulfonilurée chez les femmes. Le traitement devant être individualisé, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction du sexe seulement.

Il n'y avait pas de différence entre les hommes et les femmes sur le plan des paramètres pharmacocinétiques du glimépiride après ajustement en fonction des différences sur le plan du poids corporel.

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.

On n'a pas effectué d'études spécifiques pour déterminer l'incidence de la race sur la pharmacocinétique du glimépiride. Cependant, au cours des essais cliniques comparatifs avec placebo portant sur le glimépiride auprès de patients diabétiques de type 2, on a observé un effet hypoglycémiant comparable chez les Blancs ($n = 536$), les Noirs ($n = 63$) et les sujets d'origine hispanique ($n = 63$).

Insuffisance hépatique : La clairance de la rosiglitazone non liée après administration par voie orale du produit 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. Le traitement par AVANDARYL[®] 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 et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, insuffisance hépatique).

Aucune étude pharmacocinétique du glimépiride n'a été réalisée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la rosiglitazone ne présente aucune différence cliniquement pertinente chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à grave ou chez ceux nécessitant une hémodialyse, comparativement aux sujets présentant une fonction rénale normale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi du glimépiride chez les patients sous dialyse rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une étude en mode ouvert portant sur l'administration d'une dose unique de glimépiride a été effectuée auprès de 15 patients souffrant d'insuffisance rénale. Le glimépiride (3 mg) a été administré à 3 groupes de patients présentant divers niveaux de clairance de la créatinine moyenne (Clcr) : groupe I, Clcr = 77,7 mL/min (1,30 mL/sec), $n = 5$; groupe II, Clcr = 27,7 mL/min (0,462 mL/sec), $n = 3$ et groupe III, Clcr = 9,4 mL/min (0,16 mL/sec), $n = 7$. Les 3 groupes de patients ont bien toléré le glimépiride. Les résultats ont montré une augmentation des taux sériques de M1 et de M2 (ASC moyennes) de 2,2 et de 6,1 fois entre le groupe I et le groupe III, qui était proportionnelle à la diminution de la fonction rénale. La demi-vie terminale ($T_{1/2}$) apparente du glimépiride n'a pas été modifiée, alors que celle du M1 et du M2 ont augmenté, tandis que la fonction rénale diminuait. L'excrétion urinaire moyenne du M1 et du M2, exprimée en pourcentage de la dose, a cependant diminué (44,4 %, 21,9 %, et 9,3 % pour les groupes I à III).

Une étude de détermination des doses de glimépiride a également été effectuée auprès de 16 sujets diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale et traités par des doses allant de 1 à 8 mg/jour durant 3 mois. Les résultats concordent avec ceux obtenus après l'administration d'une dose unique. Tous les patients ayant une Clcr inférieure à 22 mL/min (0,37 mL/sec) sont parvenus à maîtriser leur glycémie avec un schéma posologique reposant sur l'administration de 1 mg/jour seulement. Les résultats de cette étude portent à penser qu'une dose initiale de glimépiride de 1 mg, comme dans les comprimés AVANDARYL[®] 4 mg/1 mg, peut être administrée aux patients diabétiques de type 2 qui présentent une atteinte rénale et que l'on peut ajuster la dose en fonction de la glycémie à jeun.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

Instructions particulières

Distribuer dans un contenant hermétique et opaque.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés AVANDARYL[®] contiennent une dose fixe de 4 mg de maléate de rosiglitazone associé à des doses variables de glimépiride (1, 2 ou 4 mg) dans un seul comprimé : 4 mg de maléate de rosiglitazone et 1 mg de glimépiride (4 mg/1 mg), 4 mg de maléate de rosiglitazone et 2 mg de glimépiride (4 mg/2 mg) et 4 mg de maléate de rosiglitazone et 4 mg de glimépiride (4 mg/4 mg).

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

- 4 mg/1 mg : comprimé triangulaire arrondi jaune, avec la mention gsk gravée d'un côté et 4/1 de l'autre;
- 4 mg/2 mg : comprimé triangulaire arrondi orange, avec la mention gsk gravée d'un côté et 4/2 de l'autre;
- 4 mg/4 mg : comprimé triangulaire arrondi rose, avec la mention gsk gravée d'un côté et 4/4 de l'autre.

Ingrédients non médicinaux : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hypromellose 2910, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, macrogol (polyéthylène glycol) ainsi que l'un ou plusieurs des ingrédients suivants : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge ou oxyde de fer noir.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

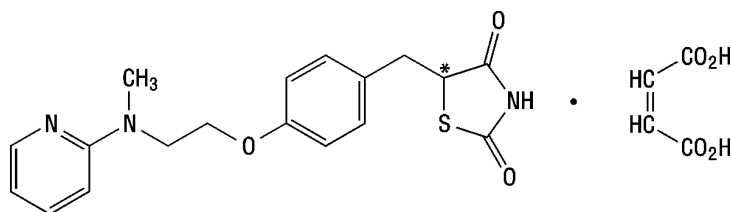
Nom propre : Maléate de rosiglitazone

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 %.

pK_a : pK_{a1} = 6,1; pK_{a2} = 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

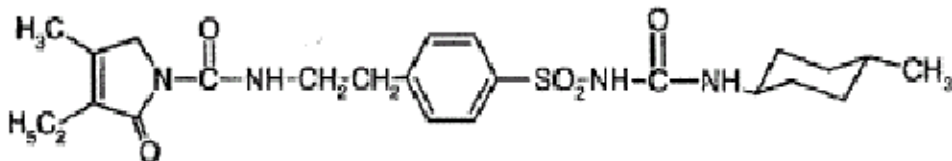
Nom propre : Glimépiride

Nom chimique : 1-[[p-2-(3-éthyle-4-méthyle-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)éthyle]phényle]sulfonyl]-3-(trans-4-méthylcyclohexyl)urée

Formule moléculaire: C₂₄H₃₄N₄O₅S

Masse moléculaire : 490,62

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre de couleur blanche ou blanc cassé, cristalline, inodore ou pratiquement inodore

Solubilité : Le glimépiride est pratiquement insoluble dans l'eau.

pKa : 6,2 ± 0,1 à 37 °C

Point de fusion : 207 °C

ESSAIS CLINIQUES

L'association du maléate de rosiglitazone et d'une sulfonylurée a déjà été approuvée sur la base d'essais cliniques effectués chez des patients atteints du diabète de type 2 dont la glycémie était inadéquatement maîtrisée par une sulfonylurée seule. L'ajout du maléate de rosiglitazone à une sulfonylurée a donné lieu à des améliorations significatives des concentrations de glucose par rapport à celles observées avec l'un ou l'autre de ces agents administrés seuls. Ces résultats corroborent l'existence d'un effet additif sur l'équilibre glycémique lorsque le maléate de rosiglitazone est administré en association avec une sulfonylurée.

Études cliniques sur l'administration de maléate de rosiglitazone à titre de traitement d'appoint chez les patients dont la glycémie était inadéquatement maîtrisée par une sulfonylurée en monothérapie : Un total de 1216 patients atteints du diabète de type 2 ont participé à trois études à répartition aléatoire, à double insu et à contrôle par placebo ou par témoin actif d'une durée de 26 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du maléate de rosiglitazone associé à une sulfonylurée. Le maléate de rosiglitazone, à raison d'une ou deux prises par jour, a été ajouté au traitement des patients dont la glycémie n'était pas maîtrisée par une sulfonylurée en monothérapie.

Dans la première étude (étude n° 1), les patients dont l'état n'était pas bien maîtrisé par une dose constante de sulfonylurée, y compris glyburide, glipizide ou gliclazide (glycémie plasmatique à jeun initiale moyenne de 11,4 mmol/L et taux initial moyen d'HbA_{1c} de 0,092) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir du maléate de rosiglitazone à 1 mg 2 fois par jour ou du maléate de rosiglitazone à 2 mg 2 fois par jour. Dans la seconde étude (étude n° 2), les patients dont l'état n'était pas adéquatement maîtrisé par une dose au moins demi-maximale de glyburide (≥ 10 mg/jour) ont été répartis au hasard pour recevoir soit du maléate de rosiglitazone à 2 mg une fois par jour, soit du maléate de rosiglitazone à 4 mg une fois par jour, soit du glyburide seulement. Dans les deux études, on a observé une amélioration statistiquement significative de la glycémie plasmatique à jeun (-2,4 à -2,6 mmol/L) et du taux d'HbA_{1c} (-0,008 à -0,010) chez les patients ayant reçu l'association sulfonylurée-maléate de rosiglitazone à 4 mg par jour, comparativement aux patients ayant continué de prendre une sulfonylurée en monothérapie (Tableau 7).

Dans la troisième étude, les diabétiques de type 2 dont l'état était inadéquatement maîtrisé par une dose maximale de glyburide (20 mg par jour) qui ont été assignés au hasard au groupe recevant l'association de maléate de rosiglitazone à 2 mg 2 fois par jour et de glyburide ($n = 98$) ont affiché une amélioration statistiquement significative de la maîtrise glycémique, avec un effet thérapeutique moyen de -3,1 mmol/L pour la glycémie plasmatique à jeun et de -0,014 pour le taux d'HbA_{1c} comparativement au groupe traité au glyburide seul. L'association de glyburide et de maléate de rosiglitazone a réduit davantage la glycémie plasmatique à jeun et le taux d'HbA_{1c} que l'un ou l'autre agent en monothérapie. Les sujets dont l'équilibre glycémique était insuffisant avec une dose maximale de glyburide (20 mg/jour) et qui ont ensuite été assignés à la dose minimale recommandée de rosiglitazone en monothérapie ont affiché une détérioration de l'équilibre glycémique, mise en évidence par des hausses des valeurs de glycémie plasmatique à jeun et d'HbA_{1c}.

En outre, une autre étude réalisée en Europe, on a évalué l'association maléate de rosiglitazone-glimépiride chez 172 patients atteints du diabète de type 2. Dans cette étude à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 26 semaines, on a observé une amélioration statistiquement significative de l'équilibre glycémique (réduction moyenne du taux d'HbA_{1C} de -0,006, $p = 0,03$) chez les patients ayant été assignés au hasard au groupe recevant l'association de 4 mg de maléate de rosiglitazone une fois par jour et de 3 mg de glimépiride une fois par jour ($n = 56$, taux initial moyen d'HbA_{1C} de 0,082) comparativement au glimépiride seul ($n = 57$, taux initial moyen d'HbA_{1C} de 0,079). (Nota : Le glimépiride à raison de 3 mg n'est pas disponible au Canada).

Tableau 7 : Paramètres glycémiques dans deux études de 26 semaines sur le traitement d'association

Étude n° 1	Sulfonylurée ¹	Maléate de rosiglitazone 1 mg b.i.d. + sulfonylurée	Maléate de rosiglitazone 2 mg b.i.d. + sulfonylurée
N	192	199	183
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	11,5	11,3	11,4
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,3	-0,9	-2,1
Différence par rapport à une sulfonylurée en monothérapie (moyenne corrigée)	-	-1,3*	-2,4*
Répondeurs (baisse $\geq 1,7$ mmol/L vs point de départ)	21 %	38 %	56 %
HbA_{1c} (taux)			
Valeur initiale (moyenne)	0,092	0,092	0,092
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,002	-0,005	-0,009
Différence par rapport à une sulfonylurée en monothérapie (moyenne corrigée)	-	-0,006*	-0,010*
Répondeurs (baisse du taux $\geq 0,007$ vs point de départ)	19 %	39 %	60 %
Objectif (≤ 8 % à la semaine 26)	21 %	35 %	49 %
Étude n° 2	Sulfonylurée	Maléate de rosiglitazone 2 mg <i>die</i> + sulfonylurée	Maléate de rosiglitazone 4 mg <i>die</i> + sulfonylurée
N	115	114	116
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	11,6	12,3	11,9
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	1,3	-0,6	-1,4
Différence par rapport à une sulfonylurée en monothérapie (moyenne corrigée)	-	37 %	-2,6*
Répondeurs (baisse $\geq 1,7$ mmol/L vs point de départ)	13 %		46 %
HbA_{1c} (taux)			
Valeur initiale (moyenne)	0,087	0,093	0,090
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,006	0,000	-0,003
Différence par rapport à une sulfonylurée en monothérapie (moyenne)	-	-0,006*	-0,008*
Répondeurs (baisse du taux $\geq 0,007$ vs point de départ)	6 %	28 %	29 %
Objectif (≤ 8 % à la semaine 26)	17 %	25 %	42 %

1. Sulfonylurées, y compris glyburide, glipizide et gliclazide

2. Sulfonylurée, y compris glyburide

3. $\leq 0,0001$ vs sulfonylurée

Études au long cours

Dans le cadre d'une étude au long cours à répartition aléatoire et à double insu, 225 patients âgés atteints du diabète de type 2 (≥ 60 ans) prenant des doses semi-maximales d'une sulfonylurée ont été répartis au hasard pour recevoir soit de le

maléate de rosiglitazone en plus d'une dose semi-maximale de sulfonylurée (glipizide), soit des doses croissantes d'une sulfonylurée en monothérapie. Cinquante-neuf des 115 patients du groupe maléate de rosiglitazone ont stabilisé leur glycémie par l'association du maléate de rosiglitazone à 4 mg une fois par jour et du glipizide à 10 mg 2 fois par jour. Chez ces 59 patients, l'amélioration de la glycémie a été significative et durable tout au long des deux années de l'étude (taux initial moyen d'HbA_{1C} de 0,076 et taux moyen d'HbA_{1C} à la 104^e semaine de 0,069).

Études cardiovasculaires

Deux études échocardiographiques effectuées chez 437 patients atteints de diabète de type 2 (une étude de 52 semaines sur le maléate de 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 \leq 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 8).

Tableau 8 : 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	Rosiglitazone
	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 du maléate de 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 maléate de 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 maléate 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.

Aucune étude n'a porté sur l'innocuité et l'efficacité de l'administration d'AVANDARYL® en association avec l'insuline.

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 le maléate de rosiglitazone en association avec l'insuline (insuline, 5,4 % et maléate de 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-maléate de rosiglitazone avec les doses de 4 mg et de 8 mg de maléate de rosiglitazone respectivement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). 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.

Les cas d'hypoglycémie ont été généralement légers à modérés et liés à la dose lorsque le maléate de rosiglitazone était administrée en association avec l'insuline.

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.

TOXICOLOGIE

Aucune étude animale n'a été effectuée sur AVANDARYL®. Les données qui suivent sont le résultat d'études menées séparément sur le maléate de rosiglitazone et le glimépiride.

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 µg•h/mL) chez le rat et de 15 mg/kg/jour (ASC = 12,5 µg•h/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 µg•h/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 µg•h/mL]) a réduit la montée 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

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. La fréquence 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 la fréquence 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.

Mutagenèse

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. On a noté une légère augmentation de la fréquence de mutation (environ doublée) 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 le maléate de 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 ces 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).

Glimépiride

Effets tératogènes

Le glimépiride n'a pas eu d'effets tératogènes chez le rat à la suite de l'administration par voie orale de doses allant jusqu'à 4 000 mg/kg de poids corporel (soit environ 4 000 fois la dose maximale recommandée chez l'humain déterminée en fonction de la surface corporelle) ni chez le lapin, à des doses allant jusqu'à 32 mg/kg de poids corporel (soit environ 60 fois la dose maximale recommandée chez l'humain déterminée en fonction de la surface corporelle).

Le glimépiride s'est accompagné de morts fœtales intra-utérines chez des rates ayant reçu des doses aussi faibles que 50 fois la dose humaine établie en fonction de la surface corporelle et chez des lapines ayant reçu des doses aussi faibles que 0,1 fois la dose humaine établie en fonction de la surface corporelle. Cette fœtotoxicité, observée uniquement à des doses provoquant une hypoglycémie maternelle, a été relevée également avec d'autres sulfonylurées et résulterait directement de l'action pharmacologique (hypoglycémiant) du glimépiride.

Carcinogénèse

Des études effectuées chez le rat à des doses allant jusqu'à 5 000 parties par million (ppm) dans la nourriture (soit approximativement 340 fois la dose maximale recommandée chez l'humain déterminée en fonction de la surface corporelle) durant 30 mois n'ont permis d'observer aucune preuve de cancérogenèse. Chez la souris, l'administration de glimépiride durant 24 mois a provoqué une augmentation de la formation des adénomes pancréatiques bénins qui était proportionnelle à la dose et que l'on impute à une stimulation pancréatique chronique. Dans cette étude chez la souris, la dose sans effet pour la formation d'adénomes était de 320 ppm dans la nourriture, soit 46 à 54 mg/kg de poids corporel/jour. Cette dose équivaut environ à 35 fois la dose maximale recommandée chez l'humain déterminée en fonction de la surface corporelle.

Mutagenèse

Le glimépiride s'est révélé non mutagène après une batterie de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* (test d'Ames, mutation des cellules somatiques, aberrations chromosomiques, synthèse d'ADN non programmée, formation de micronoyaux chez la souris).

Altération de la fertilité

Le glimépiride n'a eu aucun effet sur la fertilité des souris mâles exposées à une dose allant jusqu'à 2 500 mg/kg de poids corporel (> 1 700 fois la dose maximale recommandée chez l'humain déterminée selon la surface corporelle). Le glimépiride n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles ayant reçu jusqu'à 4 000 mg/kg de poids corporel (approximativement 4 000 fois la dose maximale recommandée chez l'humain déterminée selon la surface corporelle).

RÉFÉRENCES

1. Once-daily glimepiride in type 2 diabetes mellitus: Possible tolerability advantages. *Drugs and Therapy Perspectives* 1920; 12(2):1-5.
2. Anonyme. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986.
3. Anonyme. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.
4. Badian M, Kom A, Lehr KH, Malerczyk V, Waldhaus W. Absolute bioavailability of glimepiride (Amaryl after oral administration. *Drug Metabol Drug Interact* 1994; 11 (4): 331-9.
5. Bahr M, Von Holtey M, Muller G, Eckel J. Direct stimulation of myocardial glucose transport and glucose transporter-1 (GLUT1) and GLUT4 protein expression by the sulfonylurea glimepiride. *Endocrinology* 1995; 136(6): 2547-2553.
6. Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999; 57(6):921-930.
7. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel F-GM, Thien T, Smits P. Selective interaction of sulphonylurea derivatives with vascular and pancreatic K-ATP channels in humans. *Diabetologia* 1995; 38(0012-186x) :a43.
8. Bijlstra PJ, Lutterman JA, Russel FG, Thien T, Smits P. Interaction of sulphonylurea derivatives with vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. *Diabetologia* 1996; 39(9):1083-1090.
9. Bijlstra PJ, Russel FG, Thien T, Lutterman JA, Smits P. Effects of tolbutamide on vascular ATP-sensitive potassium channels in humans. Comparison with literature data on glibenclamide and glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):512-516.
10. Bloomgarden ZT. New and traditional treatment of glycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19(3): 295-9.
11. Bohannon NJ. Type II diabetes: how to use the new oral medications. Interview by David B. Jack. *Geriatrics* 1996; 51(4):33-37.

12. Chan LY, Yeung JH, Lau TK. Placental transfer of rosiglitazone in the first trimester of human pregnancy. *Fertil Steril* 2005; 83(4):955-958.
13. Clark CM, Jr., Helmy AW. Clinical trials with glimepiride. *Drugs Today (Barc)* 1998; 34(5):401-408.
14. Clark HE, Matthews DR. The effect of glimepiride on pancreatic beta-cell function under hyperglycaemic clamp and hyperinsulinaemic, euglycaemic clamp conditions in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):445-450.
15. Dills DG, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):426-429.
16. Donaubaueer HH, Mayer D. Acute, subchronic and chronic toxicity of the new sulfonylurea glimepiride in rats. *Arzneimittelforschung* 1993; 43(5):547-549.
17. Draeger E. Clinical profile of glimepiride. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 Suppl:S139-S146.
18. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schuler E, Rosskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):419-425.
19. Eckel J. Direct effects of glimepiride on protein expression of cardiac glucose transporters. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):508-511.
20. Freed MI, Miller A, Inglis AM. Rosiglitazone, a PPAR-gamma Agonist, Does Not Alter the Pharmacokinetics of Nifedipine, a Cytochrome P450 3A4-Substrate. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):94 Résumé 0368.
21. Freed MI, Miller A, Jorkasky D. Rosiglitazone Pharmacokinetics Are Not Affected by Coadministration of Ranitidine. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):a353.
22. Friend J, Wolfe JK, Schneider J, Guzman J, Chylack LT, Jr. Glimepiride does not cause cataracts in humans. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1995; 36(0146-0404):s806.
23. Gasic S, Bodenbueg Y, Nagamani M, Green A, Urban RJ. Troglitazone inhibits progesterone production in porcine granulosa cells. *Endocrinology* 1998; 139(12):4962-4966.

24. Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):496-507.
25. Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. The Glimepiride Protocol #201 Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19(8):849-856.
26. Gregorio F, Ambrosi F, Cristallini S, Filipponi P, Santeusano F. Effects of glimepiride on insulin and glucagon release from isolated rat pancreas at different glucose concentrations. *Acta Diabetol* 1996; 33(1):25-29.
27. 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.
28. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999; 48(9):1779-1786.
29. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999; 42(6):678-687.
30. 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.
31. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2(2):120-126.
32. 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.
33. Koltai MZ. Influence of hypoglycaemic sulphonylureas on the electrophysiological parameters of the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31 Suppl:S15-S20.
34. Kramer W, Muller G, Geisen K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at beta-cells. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):464-468.
35. Ladriere L, Malaisse-Lagae F, Fuhendorff J, Malaisse WJ. Repaglinide, glibenclamide and glimepiride administration to normal and hereditarily diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 335(2-3):227-234.
36. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998; 55(4):563-584.

37. Levien TBD. Reviews of glimepiride and anastrozole. *Hops* 1996; 31(10):1297-1302.
38. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21(12):2191-2192.
39. Massi-Benedetti M, Herz M, Pfeiffer C. The effects of acute exercise on metabolic control in type II diabetic patients treated with glimepiride or glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):451-455.
40. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *CMAJ* 1998; 159 Suppl 8:S1-29.
41. 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.
42. Muller G, Wied S. The sulfonylurea drug, glimepiride, stimulates glucose transport, glucose transporter translocation, and dephosphorylation in insulin-resistant rat adipocytes in vitro. *Diabetes* 1993; 42(12):1852-1867.
43. Muller G, Dearey EA, Korndorfer A, Bandlow W. Stimulation of a glycosyl-phosphatidylinositol-specific phospholipase by insulin and the sulfonylurea, glimepiride, in rat adipocytes depends on increased glucose transport. *J Cell Biol* 1994; 126(5):1267-1276.
44. Muller G, Hartz D, Punter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1191(2):267-277.
45. Muller G, Geisen K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at adipocytes. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):469-487.
46. 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.
47. Pan J, Chan EK, Yu E, Chen J, Schranz V, Charles MA. Prevention and cure of type 1 diabetes in the BB rat by islet allotransplantation and glimepiride treatment. *Transplant Proc* 1995; 27(6):3194.
48. Patel J, Miller E, Patwardhan R, The R. Rosiglitazone (BRL49653) Monotherapy Has Significant Glucose Lowering Effect in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):A17 Résumé 0067.

49. Pogatsa G. What kind of cardiovascular alterations could be influenced positively by oral antidiabetic agents? *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31 Suppl:S27-S31.
50. Qi R, Ozaki Y, Satoh K, Kurota K, Asazuma N, Yatomi Y et al. Sulphonylurea agents inhibit platelet aggregation and $[Ca^{2+}]_i$ elevation induced by arachidonic acid. *Biochem Pharmacol* 1995; 49(12):1735-1739.
51. Ratheiser K, Korn A, Waldhausl W, Komjati M, Vierhapper H, Badian M et al. Dose relationship of stimulated insulin production following intravenous application of glimepiride in healthy man. *Arzneimittelforschung* 1993; 43(8):856-858.
52. Riddle MC. Combined therapy with a sulfonylurea plus evening insulin: safe, reliable, and becoming routine. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):430-433.
53. Riddle MC. Tactics for type II diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(3):659-677.
54. Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):434-439.
55. Rosenkranz B, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* 1996; 39(12):1617-1624.
56. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. Glimepiride Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19(11):1194-1199.
57. Roskamp R. Safety aspects of oral hypoglycaemic agents. *Diabetologia* 1996; 39(12):1668-1672.
58. Roskamp R, Wernicke-Panten K, Draeger E. Clinical profile of the novel sulphonylurea glimepiride. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31 Suppl:S33-S42.
59. Sato J, Ohsawa I, Oshida Y, Sato Y, Sakamoto N. Effects of glimepiride on in vivo insulin action in normal and diabetic rats. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 22(1):3-9.
60. Shneider J. An overview of the safety and tolerance of glimepiride. *Horm Metab Res* 1996; 28(9):413-418.
61. Schollmeier U, Brunk R, Mayer D. Subchronic and chronic toxicity of the new sulfonylurea glimepiride in dogs. *Arzneimittelforschung* 1993; 43(10):1068-1071.

62. Schwanstecher M, Manner K, Panten U. Inhibition of K⁺ channels and stimulation of insulin secretion by the sulfonylurea, glimepiride, in relation to its membrane binding in pancreatic islets. *Pharmacology* 1994; 49(2):105-111.
63. 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 0072.9.
64. Smith S, Boam D, Cawthorne M. Rosiglitazone Improves Insulin Sensitivity and Reduces Hyperexpression of Insulin and Amylin in mRNA's in Pancreatic Islets. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1):A94 Résumé 3065.
65. 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.
66. Smits P, Bijlstra P, Thien T, Lutterman JA. Vascular effects of sulphonylurea derivatives in humans. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:A430 Résumé PC-36.
67. Smits P, Bijlstra PJ, Russel FG, Lutterman JA, Thien T. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31 Suppl:S55-S59.
68. Smits P. Cardiovascular effects of sulphonylurea derivatives. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2:S160-S161.
69. Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, Jaber LA, Bowen AJ et al. Short-term comparison of once- versus twice-daily administration of glimepiride in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1997; 31(6):671-676.
70. Toyota T, Fukao A, Kaneko T, Suda T, Maruhama V, Satoh J. Clinical evaluation of glimepiride (HOE 490) in non-insulin-dependant diabetes mellitus - a double blind placebo-controlled study. Phase III additional study 1997.
71. van der Wal PS, Draeger KE, van Iperen AM, Martini C, Aarsen M, Heine RJ. Beta cell response to oral glimepiride administration during and following a hyperglycaemic clamp in NIDDM patients. *Diabet Med* 1997; 14(7):556-563.
72. Vegh A, Papp JG. Haemodynamic and other effects of sulphonylurea drugs on the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 31 Suppl:S43-S53.
73. Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Holman GD, Kozka IJ et al. Repeat treatment of obese mice with BRL 49653, a new potent insulin sensitizer, enhances insulin action in white adipocytes. Association with increased insulin

binding and cell-surface GLUT4 as measured by photoaffinity labeling. *Diabetes* 1995; 44(9):1087-1092.

74. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(3):511-522.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr AVANDARYL® comprimés de maléate de rosiglitazone et glimépiride

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » d'AVANDARYL® 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'AVANDARYL®. 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 :

AVANDARYL® 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 AVANDARYL®, 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 AVANDARYL®.

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

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 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 :

AVANDARYL® réunit en un seul comprimé deux médicaments qui abaissent la glycémie, le maléate de rosiglitazone (AVANDIA®) et le glimépiride (Amaryl®). 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, l'organisme nécessitant ainsi moins d'insuline. Le glimépiride aide votre organisme à sécréter une plus grande quantité de sa propre insuline. 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. AVANDARYL® 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 êtes atteint de diabète de type 1, ce qui nécessitera un traitement différent.
- Si vous êtes allergique à AVANDARYL®, à l'un de ses constituants, à d'autres sulfonyles ou à des médicaments de la classe des sulfamides.
- Si vous souffrez de graves problèmes de foie.
- Si vous êtes atteint d'acidocétose diabétique (taux dangereusement élevés de cétones indiquant que l'organisme ne produit pas suffisamment d'insuline).
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez. D'autres médicaments devront vous être prescrits pendant votre grossesse ou pendant l'allaitement pour maîtriser votre diabète.

L'ingrédient médicamenteux est :

Les comprimés d'AVANDARYL® renferment deux constituants actifs, soit le maléate de rosiglitazone (AVANDIA®) et le glimépiride (Amaryl®).

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hypromellose 2910, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, macrogol (polyéthylène glycol) ainsi que l'un ou plusieurs des ingrédients suivants : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge ou oxyde de fer noir.

La présentation :

Comprimés de maléate de rosiglitazone/glimépiride
4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg et 4 mg/4 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- AVANDARYL[®], 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)
- AVANDARYL[®] ne doit pas être utilisé si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques.

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

Avant de commencer à prendre AVANDARYL[®] mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien 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 avez des problèmes de rein;
- 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), AVANDARYL[®] 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 (par ex., des contraceptifs hormonaux en comprimés).
- vous souffrez d'une maladie du sang appelée anémie par déficit en G6PD.

AVANDARYL[®] peut causer une hypoglycémie (diminution du taux de glucose dans le sang). Assurez-vous de savoir quoi faire si votre glycémie s'abaisse trop (demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou éducateur spécialisé en diabète). Expliquez à vos amis, à vos collègues de travail et aux membres de votre famille ce qu'ils peuvent faire pour vous aider en cas d'hypoglycémie.

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'AVANDARYL[®]. Parlez à votre médecin du risque de fractures.

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

AVANDARYL[®] peut avoir un effet sur la manière dont agissent d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur la manière dont agit AVANDARYL[®]. Les médicaments qui peuvent interagir avec les deux ingrédients actifs d'AVANDARYL[®] (maléate de rosiglitazone et glimépiride) comprennent : l'acide acétylsalicylique (AAS), les corticostéroïdes, les diurétiques, 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), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose), les médicaments à base

de « sulfa » (par ex., les sulfamides), la warfarine, certains antibiotiques (par ex., la clarithromycine, les tétracyclines) ou les bêta-bloquants (médicaments pour le cœur).

Mentionnez à votre médecin et à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, 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'AVANDARYL[®] est de 4 mg/1 mg, 4 mg/2 mg ou de 4 mg/4 mg selon votre traitement antérieur par la rosiglitazone (AVANDIA[®]) et/ou par le glimépiride (AMARYL[®]). Votre médecin choisira la dose d'AVANDARYL[®] qui vous conviendra le mieux.

AVANDARYL[®] doit être pris par la bouche une fois par jour avec un repas.

Votre médecin pourrait devoir ajuster votre dose jusqu'à ce que votre glycémie soit mieux maîtrisée. AVANDARYL[®] 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 AVANDARYL[®] chaque jour selon les directives de votre médecin. AVANDARYL[®] 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 possible, sauf si le moment est presque venu de prendre votre dose suivante. Ne prenez jamais deux doses en même temps.

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

Votre médecin pourrait vous faire passer des tests de glycémie sanguine additionnels afin de vérifier votre réponse au traitement.

Votre médecin pourrait également vous faire passer un test sanguin de contrôle du fonctionnement de votre foie avant le début de votre traitement par AVANDARYL[®] 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 AVANDARYL[®].

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

- 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 étant donné que la rétention de liquide est plus fréquente si vous prenez AVANDARYL[®].

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

AVANDARYL® et communiquez avec votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes.

- Symptômes digestifs (gastro-intestinaux) tels que des nausées.
- 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. AVANDARYL® 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). 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 incommode.
- Gain de poids. Communiquez avec votre médecin si vous prenez beaucoup de poids en peu de temps.

Effets secondaires peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100) :

- Des réactions allergiques légères peuvent se transformer en réactions plus graves accompagnées d'essoufflement, de serrement de poitrine et dans certains cas d'hypotension pouvant se manifester par une sensation de tête légère. Par conséquent, si une éruption cutanée, une urticaire ou tout autre symptôme plus grave survient, cessez de prendre AVANDARYL® et communiquez avec votre médecin sans tarder.
- Constipation
- Augmentation de l'appétit

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, des selles pâles ou un jaunissement de la peau, cessez de prendre AVANDARYL® et communiquez avec votre médecin sans tarder. En outre, des problèmes de foie peuvent donner lieu à une accumulation de bile dans le foie (cholestase). L'irritation ou l'inflammation du foie (hépatite) peuvent également survenir et donner lieu à une

insuffisance hépatique (incapacité du foie à fonctionner normalement).

- 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) :

- Réactions allergiques pouvant inclure urticaire ou éruption cutanée (pouvant causer une démangeaison) ou des symptômes plus graves pouvant survenir soudainement comme l'enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant occasionner une difficulté à avaler ou à respirer). Si vous présentez ces symptômes, cessez de prendre AVANDARYL® et communiquez immédiatement avec votre médecin ou un autre professionnel de la santé.
- Symptômes digestifs ou intestinaux (gastro-intestinaux) tels les nausées, les vomissements, une pression ou une douleur à l'estomac (ou dans la partie supérieure de l'abdomen) et la diarrhée.
- Baisse de certains types de cellules sanguines (globules blancs ou plaquettes), pouvant accroître votre risque d'infection ou de saignement.
- Diminution de la quantité de sodium (sel) dans votre sang, pouvant se manifester par une faiblesse, une fatigue ou une confusion si cette diminution est légère et en convulsions si elle est grave. Si vous présentez ces symptômes, cessez de prendre AVANDARYL® et communiquez avec votre médecin sans tarder.
- 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.
- Réactions cutanées causées par une sensibilité de la peau à la lumière.

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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre AVANDARYL® et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très 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	Faible numération de globules rouges (anémie) : sensation de grande faiblesse ou de fatigue		✓	
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 AVANDARYL® et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	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	Douleurs thoraciques (angine)		✓	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre AVANDARYL® et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Réactions allergiques : essoufflement, serrement de poitrine, hypotension, sensation de tête légère, urticaire ou éruptions cutanées. Les symptômes suivants sont considérés comme étant très rares : enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (peut causer une difficulté à avaler ou à respirer)			✓
	Problèmes de foie : nausées, vomissements, douleur à l'estomac, manque d'appétit, fatigue, urine foncée, selles pâles ou jaunissement de la peau			✓
	Vision embrouillée ou réduite [pouvant être attribuable à une enflure (ou à la présence de liquide) dans la partie arrière de l'œil]			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre AVANDARYL® et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Réaction allergique : urticaire ou éruption cutanée (pouvant causer une démangeaison) ou des symptômes plus graves pouvant survenir soudainement comme l'enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant occasionner une difficulté à avaler ou à respirer)			✓
	Baisse de certains types de cellules sanguines (globules blancs et plaquettes)		✓	
	Faiblesse, fatigue, confusion et convulsions			✓

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés AVANDARYL® 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 : 01 mars 2011

©2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

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

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

Amaryl[®] est une marque déposée du Groupe sanofi-aventis.