

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**Mylan-Rosiglitazone**

Rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone)

Comprimés de 2 mg, 4 mg et 8 mg

Standard reconnu

Antidiabétique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 12 juillet 2013

Numéro de contrôle : 166033

Table of Contents

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	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES.....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	47
TOXICOLOGIE	47
RÉFÉRENCES	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	53

Pr Mylan-Rosiglitazone

Rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone)

Comprimés de 2 mg, 4 mg et 8 mg

Standard reconnu

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 2 mg, 4 mg et 8 mg.	Hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Rosiglitazone (maléate de rosiglitazone) 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 Mylan-Rosiglitazone, les médecins doivent :

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

En traitement d'association, Mylan-Rosiglitazone n'est indiqué qu'avec la metformine OU une sulfonylurée.

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 de mettre en route le traitement par Mylan-Rosiglitazone, il faut 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 de maléate de rosiglitazone à la population gériatrique pourrait être associée à des différences sur le plan de l'innocuité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Rosiglitazone est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe I à IV de la *New York Heart Association* (NYHA);
- les patients présentant une hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses composants;
- les patients présentant une dysfonction hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- les patientes enceintes. L'administration d'insuline est recommandée durant la grossesse pour maîtriser les taux de glycémie. Il ne faut cependant pas administrer des antidiabétiques oraux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Mylan-Rosiglitazone, comme les autres thiazolidinediones, peut entraîner la rétention hydrique et l'insuffisance cardiaque congestive (voir la section **Cardiovasculaire** ci-dessous).
- Mylan-Rosiglitazone peut être associé à un risque accru d'ischémie cardiaque. **La prise de Mylan-Rosiglitazone 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).
- Mylan-Rosiglitazone 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

Mylan-Rosiglitazone agit uniquement en présence d'insuline en raison de son mode d'action. Par conséquent, Mylan-Rosiglitazone ne doit pas être utilisé pour traiter le diabète de type 1 ou l'acidocétose diabétique.

Pour des raisons d'innocuité, l'administration de Mylan-Rosiglitazone en association avec l'insuline n'est pas indiquée (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

L'emploi de Mylan-Rosiglitazone en association avec la metformine ET une sulfonyleurée (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 de la rosiglitazone peut s'avérer nécessaire lorsque la rosiglitazone est administrée en concomitance avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP2C8 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir **TOXICOLOGIE**.

Cardiovasculaire

Mylan-Rosiglitazone peut entraîner la rétention hydrique, l'insuffisance cardiaque congestive et peut être associé 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. **Mylan-Rosiglitazone 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 Mylan-Rosiglitazone, administrées en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques, peuvent provoquer la rétention hydrique, ce qui peut exacerber ou entraîner une insuffisance cardiaque congestive. La rétention hydrique 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 hydrique 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 (p. ex., les sulfonyleurées) devraient particulièrement être surveillés de près (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Une hausse d'événements liés à la rétention hydrique (y compris l'insuffisance cardiaque congestive) a été signalée chez des patients recevant la rosiglitazone en association avec la metformine et une sulfonyleurée. 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 Mylan-Rosiglitazone en présence de toute détérioration de l'état cardiaque.

Mylan-Rosiglitazone 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. 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 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. **La prise de Mylan-Rosiglitazone 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 2 220), 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 de Mylan-Rosiglitazone n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique, particulièrement ceux qui présentent des symptômes d'ischémie myocardique.**

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

Des cas d'œdème et d'insuffisance cardiaque ont été signalés plus fréquemment chez les patients âgés. 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.

Endocrinien/métabolisme

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 de Mylan-Rosiglitazone pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de Mylan-Rosiglitazone une fois l'épisode aigu terminé.

Hypoglycémie : Puisque Mylan-Rosiglitazone ne stimule pas la sécrétion d'insuline, il ne devrait pas provoquer d'hypoglycémie lorsqu'il est prescrit en monothérapie. Il peut y avoir un risque d'hypoglycémie chez les patients prenant Mylan-Rosiglitazone en association avec d'autres agents hypoglycémifiants (tels que des agents stimulant l'insulinosécrétion), et une réduction de la dose de l'un ou l'autre des agents peut s'avérer nécessaire.

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

Hématologique

Dans les essais contrôlés, on a relevé des baisses du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite reliées à la dose. Les réductions (≤ 11 g/L pour l'hémoglobine et $\leq 0,034$ pour l'hématocrite) étaient faibles pour la rosiglitazone seule et pour la rosiglitazone en association avec la metformine ou avec une sulfonyleurée. Les modifications sont survenues principalement au cours des 3 premiers mois de traitement ou à la suite d'une hausse de la dose de rosiglitazone et sont demeurées relativement constantes par la suite. Ces réductions sont peut-être reliées à l'augmentation du volume plasmatique observée durant le traitement par la rosiglitazone et n'ont été associées à aucun effet hématologique d'importance clinique (**voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biologiques anormaux**). Les sujets qui avaient un taux d'hémoglobine < 110 g/L dans le cas des hommes et < 100 g/L dans le cas des femmes ont été exclus des essais cliniques.

Hépatique

Le traitement par Mylan-Rosiglitazone 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 de la rosiglitazone chez tous les patients, puis périodiquement selon le jugement clinique du professionnel de la santé par la suite.

En présence d'une légère élévation des enzymes hépatiques (ALT jusqu'à 2,5 fois la limite supérieure de la normale) au début du traitement ou en cours de traitement par la rosiglitazone, on évaluera le sujet afin de déterminer la cause de cette augmentation.

L'instauration ou la poursuite du traitement par la rosiglitazone chez les sujets qui présentent une légère hausse des enzymes hépatiques (taux d'ALT \leq 2,5 fois la limite supérieure de la normale) 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. Si le taux d'ALT demeure au-dessus du triple de la limite supérieure de la normale, on interrompra le traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Si un patient manifeste des symptômes inexplicables évoquant une dysfonction hépatique, notamment nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie ou urine foncée, il faut vérifier ses taux d'enzymes hépatiques. Une fois que le médecin connaîtra les résultats des analyses de laboratoire, il devra se fonder sur son jugement clinique pour décider s'il convient de poursuivre le traitement par la rosiglitazone ou non. Il faut arrêter le traitement en présence d'un ictère.

Appareil locomoteur

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

Fractures : Des études au long cours ont montré une fréquence accrue de fractures chez des patients prenant Mylan-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 Mylan-Rosiglitazone.

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

Ophthalmologique

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 de la rosiglitazone. Dans certains cas, les troubles visuels se sont résorbés ou améliorés suivant l'arrêt du traitement par la rosiglitazone. 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).

Fonction sexuelle/reproduction

Ovulation : À l'instar d'autres thiazolidinediones, Mylan-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 et mutagenèse, Altération de la fertilité**), aucune manifestation indésirable importante liée aux troubles menstruels n'a été observée chez les femmes qui ont participé aux études cliniques, y compris les femmes non ménopausées. Advenant une anomalie menstruelle imprévue, il y aurait lieu d'évaluer les avantages de la poursuite du traitement.

Rénal

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. 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**).

Populations particulières

Femmes enceintes : La prise de la rosiglitazone 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 de Mylan-Rosiglitazone chez les femmes enceintes est contre-indiqué. Dans l'état actuel des connaissances, il semble qu'un taux anormal de glucose sanguin durant la grossesse soit associé à une incidence accrue de malformations congénitales et à une augmentation de la morbidité et de la mortalité néonatales. 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. La rosiglitazone n'a pas eu d'effet tératogène dans les études animales, mais le traitement vers le milieu ou la fin de la gestation a été associé à une mortalité fœtale et à un

retard de croissance chez le rat et le lapin à des doses systémiques 19 et 73 fois plus élevées que les doses utilisées en clinique respectivement (voir **TOXICOLOGIE, Effets tératogènes**).

Travail et accouchement : On ne connaît pas l'effet de la rosiglitazone sur le travail et l'accouchement chez l'humain.

Femmes qui allaitent : On ignore si la rosiglitazone passe dans le lait humain. Comme c'est le cas de nombreux médicaments, on évitera d'administrer Mylan-Rosiglitazone aux femmes qui allaitent.

Pédiatrie (< 18 ans) : On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de la rosiglitazone aux moins de 18 ans. Par conséquent, Mylan-Rosiglitazone n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Les thiazolidinediones favorisent la maturation des préadipocytes et ont été associées à une prise de poids. L'obésité est un grave problème chez les adolescents atteints du diabète de type 2.

Gériatrie (> 65 ans) : L'expérience et les données découlant d'études cliniques laissent supposer que l'administration de la rosiglitazone à la population gériatrique pourrait être associée à des différences sur le plan de l'innocuité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Des évaluations périodiques de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c sont recommandées pour surveiller la réponse au traitement.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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 la rosiglitazone.

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

Dans les études à double insu où on a administré la rosiglitazone à des patients pendant une période allant jusqu'à un an, de graves cas de cardiopathie ischémique ont été signalés chez 1,3 % des patients prenant la rosiglitazone comparativement à 0,5 % de ceux qui recevaient le placebo, à 0,8 % de ceux sous sulfonurée et à 1,3 % de ceux qui recevaient la metformine.

Dans le cadre d'une analyse rétrospective de données regroupées issues d'essais cliniques réunissant des patients sous traitement d'association avec l'insuline et des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe I ou II selon la NYHA, l'incidence globale d'événements typiquement associés à l'ischémie cardiaque était plus élevée pour les schémas thérapeutiques contenant 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, 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 2 220), 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, Cardiopathie ischémique, Patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique**).

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé des cas de gain pondéral lié à la dose tant chez les patients sous rosiglitazone en monothérapie que chez ceux sous rosiglitazone en association avec d'autres agents hypoglycémiant (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Lors d'une étude au long cours portant sur des monothérapies (ADOPT) menée chez des patients n'ayant jamais pris d'antidiabétique, la variation pondérale médiane (plage) au bout de 4 ans était de 3,5 kg (-31,0 à 41,3) pour la rosiglitazone, 2,0 kg (-28,6 à 24,9) pour le glyburide et -2,4 kg (-46,0 à 12,9) pour la metformine. Ce gain de poids observé avec la rosiglitazone est survenu de façon constante tout au long de la durée de l'étude (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

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**).

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

L'hypoglycémie était généralement légère à modérée et était liée à la dose lorsque la rosiglitazone était administrée en association avec la metformine ou une sulfonylurée. Les patients sous 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.

Dans des essais à double insu, des cas d'anémie ont été signalés par 1,9 % des patients sous rosiglitazone en monothérapie comparativement à 0,7 % dans le groupe placebo, 0,6 % pour les sulfonylurées et 2,2 % pour la metformine. Un traitement a dû être instauré pour la correction de l'anémie chez 0,3 % des sujets. Cette manifestation indésirable a rarement mené au retrait du patient de l'étude. Les cas d'anémie ont été plus nombreux chez les patients traités par la rosiglitazone en association avec la metformine (7,1 %) que chez les patients traités par la rosiglitazone en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée (2,3 %). Des taux d'hémoglobine ou d'hématocrite préthérapeutiques plus faibles chez les patients inscrits dans des essais cliniques sur l'association avec la metformine pourraient avoir contribué au taux supérieur de rapports d'anémie dans ces études.

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

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 manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Essais cliniques contrôlés :

La fréquence globale et les types de manifestations indésirables qui ont été signalés au cours des essais cliniques portant sur la rosiglitazone (16 semaines à 1 an) en monothérapie ou en association avec la metformine ou une sulfonylurée sont reproduits au tableau 1.

Tableau 1 : Manifestations indésirables (incidence ≥ 5 %, tous groupes de traitement confondus) signalées par les patients durant les essais cliniques à double insu sur la rosiglitazone en monothérapie (16 semaines à 1 an)

	Rosiglitazone <i>n</i> = 2526		Placebo <i>n</i> = 601		Metformine <i>n</i> = 225		Sulfonylurée <i>n</i> = 626	
Terminologie privilégiée	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Nombre de sujets ayant signalé des effets indésirables	1742	69,0	374	62,2	172	76,0	438	70,0
Infection des voies respiratoires supérieures	251	9,9	52	8,7	20	8,9	46	7,3
Blessure*	192	7,6	26	4,3	17	7,6	38	6,1
Céphalée	148	5,9	30	5,0	20	8,9	34	5,4
Dorsalgie	102	4,0	23	3,8	9	4,0	31	5,0
Hyperglycémie	99	3,9	34	5,7	10	4,4	51	8,1
Fatigue	92	3,6	30	5,0	9	4,0	12	1,9
Sinusite	82	3,2	27	4,5	12	5,3	19	3,0
Diarrhée	59	2,3	20	3,3	35	16	19	3,0
Hypoglycémie	16	0,6	1	0,2	3	1,3	37	5,9

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

Dans l'ensemble, les types de manifestations indésirables signalés avec l'association rosiglitazone-metformine ou avec l'association rosiglitazone-sulfonylurée ont été semblables aux réactions survenues au cours des études sur la rosiglitazone seule.

Essais au long cours sur la rosiglitazone : Dans le cadre d'une étude portant sur des monothérapies (ADOPT) d'une durée de 4 à 6 ans, les effets indésirables observés avec la rosiglitazone correspondaient généralement à ceux observés dans les essais à plus court terme tels que présentés dans le tableau 1 ci-dessus (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Toutefois, des fractures ont été signalées chez un plus grand nombre de femmes recevant 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**).

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 rosiglitazone en appoint avec la metformine ou 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); n (%) sujets [n^{bre} d'événements]	RSG (N = 2220)	Metformine/Sulfonylurée (N = 2227)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
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, n (%) sujets [n^{bre} d'événements]	RSG (N = 1078)	Metformine/Sulfonylurée (N = 1075)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
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, n (%) sujets [n^{bre} d'événements]	RSG (N = 1142)	Metformine/Sulfonylurée (N = 1152)	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p
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)	

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Paramètres hématologiques : De faibles réductions au niveau des paramètres hématologiques ont été plus fréquentes avec la rosiglitazone qu'avec le placebo. Une leucopénie a été observée chez 0,4 % des sujets prenant la rosiglitazone comparativement à 0,2 % des sujets recevant le placebo, à 0,6 % des sujets sous sulfonylurées et à 0 % avec la metformine. Ces réductions relèvent peut-être de l'augmentation du volume plasmatique consécutive au traitement par la rosiglitazone. La baisse

moyenne du taux d'hémoglobine a avoisiné 10 à 12 g/L, tandis que la réduction de l'hématocrite a été 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 la rosiglitazone (voir Tableau 3, **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie et effets cliniques**).

Transaminases sériques : Dans des études cliniques menées auprès de 4 598 patients traités par la rosiglitazone (maléate de rosiglitazone), ce qui représente environ 3 600 années-patients d'exposition, aucun signe d'hépatotoxicité ni d'élévation du taux d'ALT d'origine médicamenteuse n'a été relevé.

Dans les essais contrôlés (qui comprenaient des sujets dont le taux d'ALT/AST était jusqu'à 2,5 fois plus élevé que la limite supérieure de la gamme de référence au moment de leur admission), 0,2 % des patients traités par la rosiglitazone affichaient une hausse réversible du taux d'ALT dépassant le triple de la limite supérieure de la gamme de référence (placebo 0,2 %; metformine 0,9 %; sulfonylurées 0,3 %).

Une hyperbilirubinémie a été notée chez 0,3 % des patients recevant la rosiglitazone comparativement à 0,9 % des sujets recevant le placebo. Dans l'ensemble, les valeurs moyennes d'ALT, d'AST, de phosphatase alcaline et de bilirubine ont diminué avec le temps chez les sujets traités par la rosiglitazone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatopathie**).

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

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Dans la période écoulée depuis la commercialisation de la rosiglitazone en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques, des manifestations indésirables possiblement liées à l'expansion volémique (p.ex., insuffisance cardiaque congestive, œdème pulmonaire et épanchements pleuraux) ont été signalées (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 dans le cadre de la pharmacovigilance de la rosiglitazone. Ces patients ont souvent signalé un œdème périphérique concomitant. Dans certains cas, les symptômes se

sont résorbés suivant l'arrêt du traitement par la rosiglitazone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologique**).

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

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

Des études postcommercialisation menées à long terme ont montré une fréquence accrue de fractures chez des patients prenant 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

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* font valoir que la rosiglitazone est surtout métabolisée par l'isoenzyme 2C8, l'isoenzyme 2C9 étant une voie métabolique mineure. Des études *in vitro* ont montré que le montélukast est un inhibiteur du CYP2C8 qui pourrait inhiber le métabolisme des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C8 (p. ex., paclitaxel, rosiglitazone et répaglinide). Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été effectuée avec l'inhibiteur CYP2C8 (montélukast) ou avec les substrats de l'isoenzyme 2C8 (cérivastatine et paclitaxel). Le risque d'interactions cliniquement pertinentes avec la cérivastatine est considéré comme 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 rosiglitazone et des inhibiteurs du CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil) a donné lieu à des concentrations plasmatiques accrues de rosiglitazone. Étant donné la possibilité d'effets indésirables liés à la dose, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de rosiglitazone lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 sont coadministrés.

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

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

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

Éthanol : L'administration unique d'une quantité modérée d'alcool n'a pas augmenté le risque d'hypoglycémie aiguë chez les diabétiques de type 2 sous rosiglitazone.

Interactions médicament-médicament

Contraceptifs oraux : Chez 32 femmes en santé, la 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 5 femmes lorsque la rosiglitazone a été coadministrée avec un contraceptif oral. Chez l'une de ces femmes, on a enregistré une réduction de 40 % de l'exposition à l'éthinylestradiol (ASC), mais non une réduction de l'exposition à la noréthindrone. On n'a pas relevé de corrélation systématique entre la survenue de saignements intermenstruels et la pharmacocinétique de l'éthinylestradiol ou de la noréthindrone chez chacune de ces femmes.

Glyburide : La rosiglitazone (2 mg deux fois par jour) pris en association avec le glyburide (3,75 à 10 mg/jour) pendant 7 jours n'a pas modifié la glycémie moyenne à l'état d'équilibre sur 24 heures chez les diabétiques dont l'état avait été stabilisé par le glyburide.

Glimépiride : 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 rosiglitazone pendant 8 jours chez des adultes en bonne santé.

Metformine : L'administration concomitante de rosiglitazone (2 mg deux fois par jour) et de metformine (500 mg deux fois par jour) à des volontaires en santé pendant 4 jours n'a pas influé sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la metformine ni sur celle de la rosiglitazone.

Acarbose : La coadministration d'acarbose (100 mg trois fois par jour) pendant 7 jours à des volontaires sains n'a produit aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de rosiglitazone.

Digoxine : L'administration répétée de rosiglitazone (8 mg une fois par jour) pendant 14 jours n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la digoxine (0,375 mg une fois par jour) chez des volontaires bien portants.

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

Ranitidine : La prise de ranitidine (150 mg deux fois par jour pendant 4 jours) avant le début du traitement par la rosiglitazone n'a pas influencé la pharmacocinétique de doses orales ou intraveineuses uniques de rosiglitazone chez des volontaires bien portants. D'après ces résultats, l'absorption de la rosiglitazone orale ne serait pas modifiée en présence de conditions qui entraînent une augmentation du pH gastro-intestinal.

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) administré à raison de 600 mg deux fois par jour a doublé l'exposition de la rosiglitazone à l'état d'équilibre (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

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

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

Médicaments concomitants dans les essais cliniques de phase III : Une analyse pharmacocinétique de population n'a mis en évidence aucune modification de la clairance ni du volume de distribution à l'état d'équilibre de la rosiglitazone oral lorsqu'il a été administré avec les classes de médicaments

suivantes : hypoglycémiantes orales, analgésiques, bloqueurs calciques, hypolipémiants, inhibiteurs de l'ECA et hormones stéroïdes.

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

Le traitement antidiabétique doit être adapté à chaque patient.

L'augmentation de la dose de rosiglitazone à 8 mg/jour doit être réalisée avec prudence suivant une évaluation clinique appropriée visant à évaluer le risque pour le patient de développer des effets indésirables liés à la rétention hydrique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; EFFETS INDÉSIRABLES** et **ESSAIS CLINIQUES**). La dose de Mylan-Rosiglitazone administrée en association avec une sulfonurée ne doit pas dépasser 4 mg par jour (voir Posologie recommandée et ajustement posologique, Traitement d'association avec une sulfonurée).

Mylan-Rosiglitazone peut être administré soit le matin (posologie unique quotidienne) ou le matin et le soir (posologie biquotidienne).

Mylan-Rosiglitazone se prend avec ou sans aliments.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. 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**). Le traitement par Mylan-Rosiglitazone 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). Mylan-Rosiglitazone est contre-indiqué chez les patients présentant une dysfonction hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatopathie** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Monothérapie

La dose initiale habituelle de Mylan-Rosiglitazone est de 4 mg par jour, en une prise ou en deux prises fractionnées. Si la réponse, mesurée d'après la baisse de la glycémie plasmatique à jeun, n'est pas satisfaisante après 8 à 12 semaines de traitement, on pourra porter la dose à 8 mg par jour, en une ou deux prises.

Traitement d'association avec la metformine

La dose initiale habituelle de Mylan-Rosiglitazone en association avec la metformine est de 4 mg par jour, en une prise ou en deux prises fractionnées. On pourra porter la dose de Mylan-Rosiglitazone à 8 mg par jour après 8 à 12 semaines de traitement si la réduction de la glycémie plasmatique à jeun n'est pas suffisante.

Traitement d'association avec une sulfonylurée

En association avec une sulfonylurée, la dose quotidienne recommandée de Mylan-Rosiglitazone est de 4 mg en une prise ou en deux prises fractionnées. La dose de Mylan-Rosiglitazone administrée en association avec une sulfonylurée ne doit pas dépasser 4 mg par jour. Si les patients signalent une hypoglycémie, il faudra réduire la dose de la sulfonylurée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Oubli d'une dose

Si vous prenez Mylan-Rosiglitazone une fois par jour et que vous sautez une dose, prenez un comprimé aussitôt que vous vous rendez compte de votre oubli, quel que soit le moment de la journée. Si vous prenez Mylan-Rosiglitazone deux fois par jour, prenez un comprimé aussitôt que vous vous rendez compte de votre oubli. Puis prenez la dose suivante au moment habituel. Il ne faut jamais prendre trois doses le même jour pour tenter de corriger l'oubli du jour précédent. Si vous sautez une journée entière de votre horaire de prises de Mylan-Rosiglitazone, prenez votre dose comme d'habitude le lendemain. N'essayez pas de vous rattraper en prenant des comprimés supplémentaires.

SURDOSAGE

Advenant un surdosage, la conduite à tenir serait d'instaurer un traitement de soutien en fonction de l'état clinique du patient.

Il existe peu de données sur le surdosage chez l'humain. Dans des études cliniques réunissant des volontaires, la rosiglitazone a été administrée à des doses orales uniques atteignant 20 mg et a été bien tolérée.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Mylan-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. La rosiglitazone donne lieu à une sensibilité accrue des tissus insulino-dépendants et améliore de façon significative la sensibilité des tissus hépatiques et périphériques (muscles) à l'insuline chez les patients atteints du diabète de type 2. Des essais cliniques menés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la rosiglitazone en monothérapie ou en association avec la metformine ou 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. Dans le cadre d'une étude portant sur des monothérapies d'une durée de 4 à 6 ans menée chez des patients n'ayant jamais pris d'antidiabétique, les patients traités par la rosiglitazone ont présenté une amélioration de leur insulinosensibilité. L'amélioration initiale de la fonction des cellules bêta observée avec la rosiglitazone ne s'est pas maintenue et s'est graduellement détériorée après un an pour la durée de l'étude mais est demeurée supérieure au départ comme dans le cas de la metformine et du glyburide. Une analyse selon le modèle d'évaluation de l'homéostasie (HOMA) a été menée en utilisant les taux de glycémie plasmatique à jeun et d'insuline ou de peptide C comme mesure de l'insulinosensibilité et de la fonction des cellules bêta. Dans le cadre de ces études, une baisse des taux plasmatiques moyens de pro-insuline et des produits de dégradation de la pro-insuline plasmatique a également été observée.

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

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

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

Pharmacodynamie et effets cliniques

Dans les études cliniques, le traitement par la rosiglitazone a produit une amélioration de l'équilibre glycémique, d'après les valeurs de glycémie 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 de la rosiglitazone en monothérapie pendant 36 mois. La dose maximum recommandée de Mylan-Rosiglitazone est de 8 mg par jour. Les études de phase II ont indiqué qu'une dose de 12 mg par jour ne procure aucun bienfait additionnel.

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

Un gain de poids a été observé dans les études cliniques menées sur la rosiglitazone (voir Tableau 3). En outre, la rosiglitazone a significativement réduit les réserves de graisses viscérales (abdominales) tout en augmentant les graisses abdominales sous-cutanées. La réduction des graisses viscérales correspond à l'augmentation de l'insulinosensibilité des tissus hépatiques et périphériques. Le gain de poids observé avec les thiazolidinediones peut résulter de l'augmentation du tissu adipeux sous-cutané ou de la rétention hydrique. Il faut 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 Rosiglitazone

Groupe de traitement	Durée	Groupe témoin	Groupe témoin	Rosiglitazone 4 mg	Rosiglitazone 8 mg
			médiane (25 ^e et 75 ^e percentile) (plage)	médiane (25 ^e et 75 ^e percentile) (plage)	médiane (25 ^e et 75 ^e percentile) (plage)
Monothérapie					
Rosiglitazone	26 semaines	Placebo	- 0,9 (-2,8, 0,9) (- 9,6 à 6,8) 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
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
		glyburide	2,0 (-1,0, 4,8) (- 28,6 à 24,9) n = 1441		(0,0, 8,1) (- 31,0 à 41,3) n = 1456
Traitement d'association					
Rosiglitazone + sulfonylurée	26 semaines	sulfonylurée	0 (-1,3, 1,2) (- 6,0 à 14,0) n = 1043	1,8 (0, 3,1) (- 5,0 à 11,5) n = 392	-
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 la rosiglitazone. Dans tous les essais contrôlés s'échelonnant sur 26 semaines, la monothérapie par la rosiglitazone a occasionné une hausse des taux de cholestérol total, de C-LDL et de C-HDL, ainsi qu'une baisse du taux d'acides gras libres à l'intérieur de la gamme posologique recommandée. Les 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 du premier ou des deux premiers mois de traitement par la 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 la 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 la rosiglitazone jumelée à une sulfonyleurée ou à la metformine ont suivi à peu près la même courbe que les variations associées à la rosiglitazone seule.

Les modifications du taux de triglycérides durant un traitement par la 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 la rosiglitazone en monothérapie

	Études contrôlées par placebo Semaine 26			Étude contrôlée par le glyburide Semaine 26 et semaine 52			
	Placebo	Rosiglitazone		Glyburide (dose croissante)		Rosiglitazone 8 mg	
		4 mg/jour	8mg/jour	sem. 26	sem. 52	sem. 26	sem. 52
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	-15,6	-23,5	-5,5	-9,7	-26,7	-24,7
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.

Puisque Mylan-Rosiglitazone ne stimule pas la sécrétion d'insuline, il ne devrait pas provoquer d'hypoglycémie lorsqu'il est prescrit en monothérapie. Il peut y avoir un risque d'hypoglycémie chez les patients prenant Mylan-Rosiglitazone en association avec d'autres agents hypoglycémisants (tels que des agents stimulant l'insulinosécrétion), et une réduction de la dose de l'agent concomitant peut s'avérer nécessaire.

La présence d'insuline étant essentielle à l'action des insulinosensibilisateurs, Mylan-Rosiglitazone n'est pas indiqué dans le traitement du diabète de type 1.

Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximum (C_{max}) et l'aire sous la courbe ($ASC_{0-\infty}$) de la rosiglitazone augmentent proportionnellement à la dose à l'intérieur de la gamme thérapeutique (Tableau 5). La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 heures et est indépendante de la dose.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (é.t.) de la rosiglitazone après l'administration de doses orales uniques ($n = 32$)

Paramètre	1 mg À jeun	2 mg À jeun	8 mg À jeun	8 mg Postprandial
$ASC_{0-\infty}$ [ng.h/mL]	358 (112)	733 (184)	2971 (730)	2890 (795)
C_{max} [ng/mL]	76 (13)	156 (42)	598 (117)	432 (92)
T_{max} [h]*	0,5 (0,5-1,5)	1,0 (0,5-2,0)	1,0 (0,5-1,5)	2,0 (1,0-5,0)
Demi-vie [h]	3,16 (0,72)	3,15 (0,39)	3,37 (0,63)	3,59 (0,70)
Cl/F** [L/h]	3,03 (0,87)	2,89 (0,71)	2,85 (0,69)	2,97 (0,81)

* Valeurs médianes (extrêmes)

** Cl/F = clairance après administration orale

Absorption : La rosiglitazone est absorbée rapidement et complètement après administration orale et subit un métabolisme de premier passage négligeable. Sa biodisponibilité absolue est de 99 %. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est atteint au bout d'une heure. La prise de la rosiglitazone avec des aliments n'a pas modifié l'exposition totale (ASC), mais a réduit le pic plasmatique (C_{max}) d'environ 28 % et retardé son moment d'apparition (T_{max}) de 1,75 heure. Il est peu probable que ces modifications aient des conséquences cliniques, et Mylan-Rosiglitazone peut être administré avec ou sans aliments.

Distribution : 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.

Métabolisme : 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.

Élimination : Après administration orale ou intraveineuse de [¹⁴C] maléate de rosiglitazone, environ 64 % de la dose a été éliminée 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.

Populations particulières et états pathologiques

Les analyses pharmacocinétiques de population effectuées à partir de trois essais de phase III comprenant 642 hommes et 405 femmes diabétiques de type 2 (âgés de 35 à 80 ans) ont révélé que la pharmacocinétique de la rosiglitazone n'est pas influencée par l'âge, la race, le tabagisme et la consommation d'alcool. La clairance (Cl/F) et le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}/F) du produit oral ont augmenté en fonction du poids corporel. Dans l'éventail des poids observés dans ces analyses (50-150 kg), la gamme des valeurs prévues a varié d'un facteur < 1,7 dans le cas de Cl/F et de 2,3 pour V_{ss}/F. En outre, la clairance orale était environ 6 % plus faible chez les femmes que chez les hommes à poids égal. La moyenne dans le cas d'un homme typique pesant 84 kg était de 2,48 L/h. La valeur de V_{ss}/F chez un patient de 84 kg était de 17,9 L. La variabilité interindividuelle des valeurs de Cl/F et de V_{ss}/F était respectivement de 31 % et 23 %.

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

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

Sexe : Les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que la clairance orale moyenne était 15 % plus faible chez les femmes ($n = 405$) que chez les hommes ($n = 642$), en grande partie parce que les femmes pèsent moins.

En monothérapie et en association avec la metformine, la rosiglitazone a amélioré l'équilibre de la glycémie chez les hommes et les femmes. Dans les études sur le traitement d'association avec la metformine, le produit s'est révélé efficace, sans différence entre les sexes en ce qui concerne la réponse glycémique.

Dans les études sur la rosiglitazone en monothérapie, la réponse thérapeutique a été plus marquée chez les femmes; toutefois, chez les sujets plus obèses, les différences entre les sexes étaient moins évidentes. Pour un indice de masse corporelle (IMC) donné, la masse adipeuse tend à être plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Comme le récepteur cible PPAR- γ est exprimé dans le tissu adipeux, cela pourrait expliquer, du moins en partie, la meilleure réponse des femmes à la

rosiglitazone. Étant donné que le profil d'innocuité était semblable chez les hommes et les femmes dans les études cliniques et que le traitement doit être individualisé, il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

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.

Insuffisance hépatique : La clairance de la rosiglitazone orale non liée a été significativement plus faible chez les sujets présentant une atteinte hépatique modérée à sévère (stade B ou C de la classification de Child-Pugh) par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Conséquemment, la C_{max} de la fraction libre a été doublée et l' $ASC_{0-\infty}$ triplée. Comparativement aux sujets bien portants, la demi-vie d'élimination de la rosiglitazone a été prolongée d'environ 2 heures en présence d'une hépatopathie. Le traitement par Mylan-Rosiglitazone 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). Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatopathie**.

Insuffisance rénale : Il n'y a aucune différence cliniquement significative entre la pharmacocinétique de la rosiglitazone chez les personnes hémodialysées ou ayant une insuffisance rénale légère à sévère et celle des personnes qui ont une fonction rénale normale. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**). Comme la metformine est contre-indiquée en présence d'une dysfonction rénale, l'association metformine-Mylan-Rosiglitazone est proscrite chez ces patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de Mylan-Rosiglitazone contiennent une quantité de maléate de rosiglitazone équivalant à 2, 4 ou 8 mg de rosiglitazone.

Chaque comprimé pentagonal convexe pelliculé renferme de la rosiglitazone sous forme de maléate comme suit : 2 mg- rose pâle, portant la gravure « RS 2 » sur une face et « G » sur l'autre ; 4 mg- pêche orangée, portant la gravure « RG 4 » sur une face et « G » sur l'autre; 8 mg- rouge brunâtre, portant la gravure « RG 8 » sur une face et « G » sur l'autre.

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et glycolate d'amidon sodique.

L'enrobage par film peut contenir les ingrédients suivants : laque d'aluminium bleu #2/ carmin d'indigo, laque d'aluminium rouge #40/rouge allura AC, laque d'aluminium jaune #6/jaune soleil FCF, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, monohydrate de lactose , polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.

Présentations :

2 mg; flacons de 60 comprimés

4 mg; flacons de 100 et 500 comprimés

8 mg; flacons de 60 et 500 comprimés

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

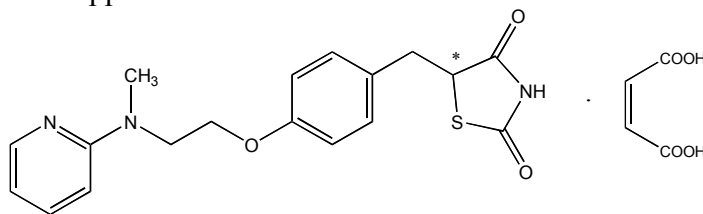
Dénomination commune : Maléate de rosiglitazone

Nom chimique : (±)-5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione,(Z)-2-butenedioate (1:1)

Formule moléculaire : C₁₈H₁₉N₃O₃S · C₄H₄O₄

Masse moléculaire : 357,43 g/mol (rosiglitazone sous forme de base libre)
473,48 g/mol (rosiglitazone sous forme de maléate)

Formule développée :



*centre chiral

Propriétés physicochimiques

Aspect physique : Une poudre blanche à blanc cassé.

Solubilité :

Solvant	Solubilité (mg/mL)	Terme descriptif (tel que défini par l'USP)
Méthanol	100 mg/2,5 mL	Soluble
Éthanol	100 mg/12 mL	Légèrement soluble
Water	100 mg/24 mL	Légèrement soluble

pH : La valeur du pH d'une solution aqueuse à 5 % est d'environ 3,6

pKa : 6,1, 6,8 (Merck Index, 14^e édition)

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 118°C-125°C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux périodes et deux traitements a été menée en insu auprès de seize (16) volontaires non fumeurs et bien portants de sexe masculin dans le but de comparer la bioéquivalence entre les comprimés de maléate de rosiglitazone (8 mg; Mylan Pharmaceuticals ULC) et le produit de référence canadien, les comprimés Avandia® (8 mg; GSK).

Les données de biodisponibilité comparative tirées de cette étude sont les suivantes :

Rosiglitazone (1 x 8 mg) À partir de données mesurées non-corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude Maléate de rosiglitazone Comprimé à 8 mg*	Référence Avandia® Comprimé à 8 mg†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•hr/mL)	3032,99 (15,95)	2960,97 (22,01)	102	98 % – 106 %
ASC _I (ng•hr/mL)	3173,12 (16,21)	3088,23 (21,38)	102	99 % – 106 %
C _{max} (ng/mL)	635,49 (15,05)	594,62 (19,81)	108	97 % – 121 %
T _{max} [§] (h)	0,500 (0,50 – 3,00)	0,750 (0,50 – 3,00)		
T _½ [€] (h)	4,32 (23,10)	4,10 (21,83)		

* Comprimés de maléate de rosiglitazone à 8 mg, fabriqués par Alphapharm Pty Ltd. pour Mylan Pharmaceuticals ULC

† Comprimés Avandia® (maléate de rosiglitazone) à 8 mg, fabriqués par GlaxoSmithKline Inc., achetés au Canada

§ Exprimées unique en tant que valeurs médianes (fourchette)

€ Exprimées unique en tant que moyennes arithmétiques (CV en %)

Monothérapie

Un total de 2 315 diabétiques de type 2, qui étaient uniquement sous prescriptions diététiques ou qui prenaient un ou plusieurs antidiabétiques, ont reçu de la rosiglitazone en monothérapie dans le cadre de six études à double insu. Ces études comprenaient deux études de 26 semaines contrôlées par placebo, une étude de 52 semaines contrôlée par le glyburide et trois études à dose variable contrôlées par placebo d'une durée de 8 à 12 semaines. Les antidiabétiques ont été retirés et les patients ont été admis à une phase préliminaire sous placebo d'une durée de 2 à 4 semaines avant la randomisation.

Deux études à double insu contrôlées par placebo s'étalant sur 26 semaines ont été réalisées. Ces études regroupaient des diabétiques de type 2 dont la glycémie n'était pas suffisamment équilibrée (glycémie plasmatique à jeun initiale moyenne d'environ 12,7 mmol/L et taux initial moyen de l'HbA_{1c} de 0,089). Le traitement par la rosiglitazone a produit une amélioration statistiquement significative de la glycémie plasmatique à jeun et de l'HbA_{1c} comparativement aux valeurs initiales et aux valeurs obtenues avec le placebo (Tableau 6).

Tableau 6 : Paramètres glycémiques dans deux études de 26 semaines contrôlées par placebo

Étude A	Placebo	Rosiglitazone	
		2 mg deux fois par jour	4 mg deux fois par jour
N	158	166	169
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)			
Valeur initiale (moyenne)	12,7	12,6	12,2
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	1,1	-2,1	-3
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée)		-3,2*	-4,2*
Répondeurs (baisse \geq 1,7 mmol/L par rapport au point de départ)	16 %	54 %	64 %
HbA_{1c} (taux)			
Valeur initiale (moyenne)	0,09	0,09	0,088
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,009	-0,003	-0,006
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée)		-0,012*	-0,015*
Répondeurs (baisse du taux \geq 0,007 vs point de départ)	6 %	40 %	42 %

Étude B	Placebo	Rosiglitazone			
		4 mg une fois par jour	2 mg deux fois par jour	8 mg une fois par jour	4 mg deux fois par jour
N	173	180	186	181	187
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)					
Valeur initiale (moyenne)	12,5	12,7	12,5	12,7	12,7
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,4	-1,4	-1,9	-2,3	-3,1

Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée)	-	-1,7*	-2,4*	-2,7*	-3,4*
Répondeurs (baisse $\geq 1,7$ mmol/L par rapport au point de départ)	19 %	45 %	54 %	58 %	70 %

Étude B	Placebo	Rosiglitazone 4 mg une fois par jour	Rosiglitazone 2 mg deux fois par jour	Rosiglitazone 8 mg une fois par jour	Rosiglitazone 4 mg deux fois par jour
HbA_{1c} (taux)					
Valeur initiale (moyenne)	0,089	0,089	0,089	0,089	0,089
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,008	0	-0,001	-0,003	-0,007
Différence par rapport au placebo (moyenne corrigée)	-	-0,008*	-0,009*	-0,011*	-0,015*
Répondeurs (baisse du taux $\geq 0,007$ vs point de départ)	9 %	28 %	29 %	39 %	54 %

* < 0,0001 par rapport au placebo

À dose quotidienne égale, la rosiglitazone a été en général plus efficace à une posologie biquotidienne qu'à une posologie unquotidienne pour réduire la glycémie plasmatique à jeun et l'HbA_{1c}. Cependant, dans le cas de l'HbA_{1c}, la différence entre 4 mg une fois par jour et 2 mg deux fois par jour n'était pas significative sur le plan statistique.

Parmi les patients admis aux études, certains ne prenaient pas d'antidiabétiques (patients traités par la diète seulement) et d'autres étaient sous traitement par antidiabétiques (monothérapie ou association médicamenteuse) au moment de l'inscription à l'étude. Tous les patients ont participé à la phase préliminaire sous placebo de 6 à 8 semaines avant d'être randomisés pour la phase de 26 semaines à double insu. Pendant la période préliminaire, les patients ont reçu des conseils alimentaires et du soutien pour les aider à respecter leur diète, puis prenaient un placebo. Les données sur l'HbA_{1c} pour les patients qui avaient été sous diète seulement et pour ceux ayant reçu un traitement médicamenteux antérieur sont présentées au Tableau 7.

Tableau 7 : HbA_{1c} (taux) sous traitement antérieur pour deux études de 26 semaines contrôlées par placebo (données regroupées)

	Placebo	Rosiglitazone 4 mg une fois par jour	Rosiglitazone 2 mg deux fois par jour	Rosiglitazone 8 mg une fois par jour	Rosiglitazone 4 mg deux fois par jour
Diète seulement					
N	84	40	90	53	92
À la présélection (moyenne)	0,089	0,089	0,090*	0,089*	0,090*
Au départ (moyenne)	0,085	0,085	0,088	0,086	0,086
Semaine 26 (moyenne)	0,089	0,076	0,079	0,078	0,076
Variation par rapport au départ (moyenne)	0,004	-0,009	-0,009	-0,008	-0,010
Différence vs placebo (moyenne corrigée)		-0,012	-0,012	-0,011	-0,014

Médication antérieure (monothérapie)

	Placebo	Rosiglitazone 4 mg une fois par jour	Rosiglitazone 2 mg deux fois par jour	Rosiglitazone 8 mg une fois par jour	Rosiglitazone 4 mg deux fois par jour
N	208	111	218	99	232
À la présélection (moyenne)	0,084	0,082	0,082	0,083	0,082*
Au départ (moyenne)	0,091	0,088	0,089	0,090	0,090
Semaine 26 (moyenne)	0,101	0,089	0,088	0,087	0,084
Variation par rapport au départ (moyenne)	0,010	0,001	-0,001	-0,003	-0,005
Différence vs placebo (moyenne corrigée)		-0,009	-0,011	-0,013	-0,016
Médication antérieure (agents multiples)					
N	39	29	44	29	32
À la présélection (moyenne)	0,083	0,087**	0,080	0,080	0,082
Au départ (moyenne)	0,096	0,100**	0,096	0,093	0,094
Semaine 26 (moyenne)	0,105	0,107	0,100	0,097	0,093
Variation par rapport au départ (moyenne)	0,009	0,007	0,004	0,004	-0,001
Différence vs placebo (moyenne corrigée)		-0,000	-0,004	-0,004	-0,011

* moyenne basée sur (N-1) patients

** moyenne basée sur (N+1) patients

Dans le cadre d'une étude de 24 semaines, à double insu, les patients dont le diabète de type 2 n'était pas adéquatement maîtrisé par la diète et l'exercice seulement (valeur initiale moyenne de l'HbA_{1c} de 0,114) ont reçu de la rosiglitazone à raison de 4 mg ou 8 mg une fois par jour. Des améliorations statistiquement significatives de l'HbA_{1c} par rapport au départ ont été observées avec la rosiglitazone à 4 mg et à 8 mg (réduction moyenne de 0,015 et 0,025, respectivement). Des améliorations statistiquement significatives de la glycémie plasmatique à jeun par rapport au départ ont également été observées avec la rosiglitazone à 4 mg et 8 mg (réduction moyenne de 2,60 mmol/L et 4,74 mmol/L, respectivement). La réduction de l'HbA_{1c} et de la glycémie plasmatique à jeun par rapport au départ a été significativement plus importante avec la rosiglitazone à 8 mg par rapport à la rosiglitazone à 4 mg.

Études à long terme :

On a évalué le maintien à long terme de l'équilibre glycémique au cours d'une étude à double insu contrôlée par le glyburide d'une durée de 52 semaines. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire en trois groupes : rosiglitazone 2 mg deux fois par jour ($n = 195$), rosiglitazone 4 mg deux fois par jour ($n = 189$) et glyburide ($n = 202$). Les patients assignés au glyburide ont reçu une dose initiale de 2,5 ou 5 mg/jour, qui a été augmentée par paliers de 2,5 mg/jour au cours des 12 semaines suivantes jusqu'à concurrence de 15 mg/jour afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal. La dose de glyburide a été maintenue constante par la suite. La dose médiane de glyburide après l'augmentation graduelle a été de 7,5 mg. Tous les traitements ont donné lieu à une amélioration statistiquement significative de l'équilibre glycémique par rapport au début du traitement (Figures 1 et 2). Voici quelles étaient les réductions de la glycémie plasmatique à jeun et du taux de l'HbA_{1c} à la fin de la semaine 52 : 2,26 mmol/L et 0,0053 (rosiglitazone 4 mg deux fois par jour); 1,41 mmol/L et 0,0027 (rosiglitazone 2 mg deux fois par jour); 1,67 mmol/L et 0,0072 (glyburide). Dans le cas de l'HbA_{1c}, la différence entre la rosiglitazone 4 mg deux fois par jour et le glyburide n'était pas statistiquement

significative à la semaine 52. La chute initiale de la glycémie plasmatique à jeun a été plus marquée avec le glyburide qu'avec rosiglitazone mais cet effet ne s'est pas maintenu. Par contre, la baisse de la glycémie observée à 26 semaines avec la rosiglitazone 4 mg deux fois par jour s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 de l'étude.

Figure 1 : Courbe de la glycémie plasmatique à jeun moyenne dans une étude de 52 semaines contrôlée par le glyburide

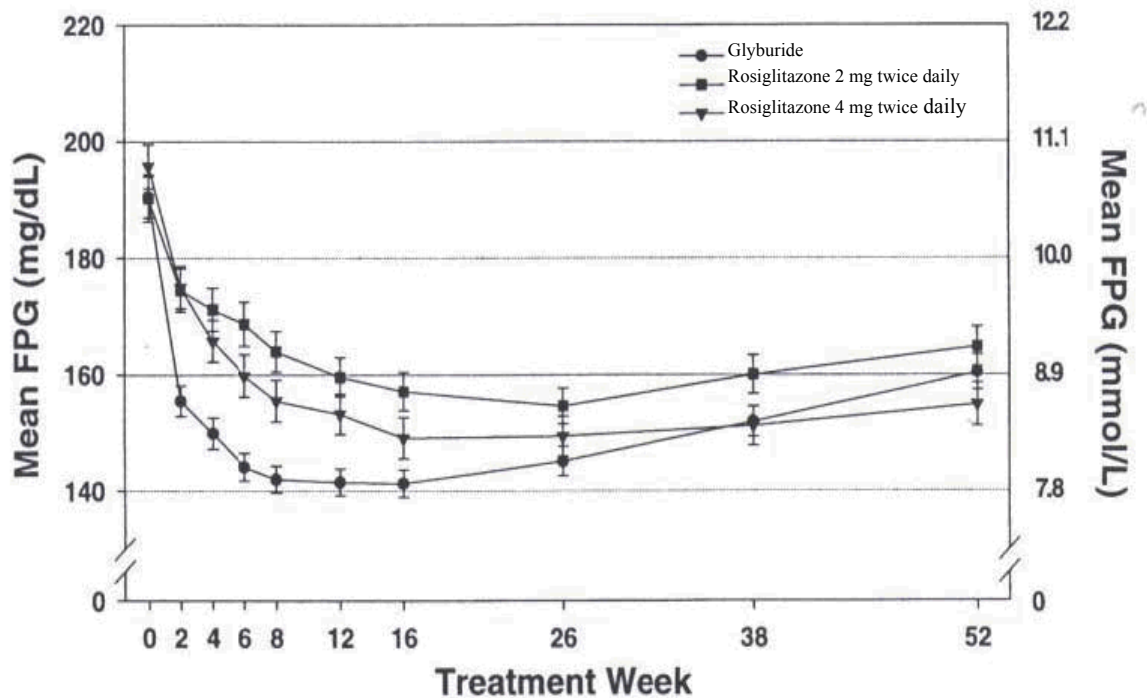
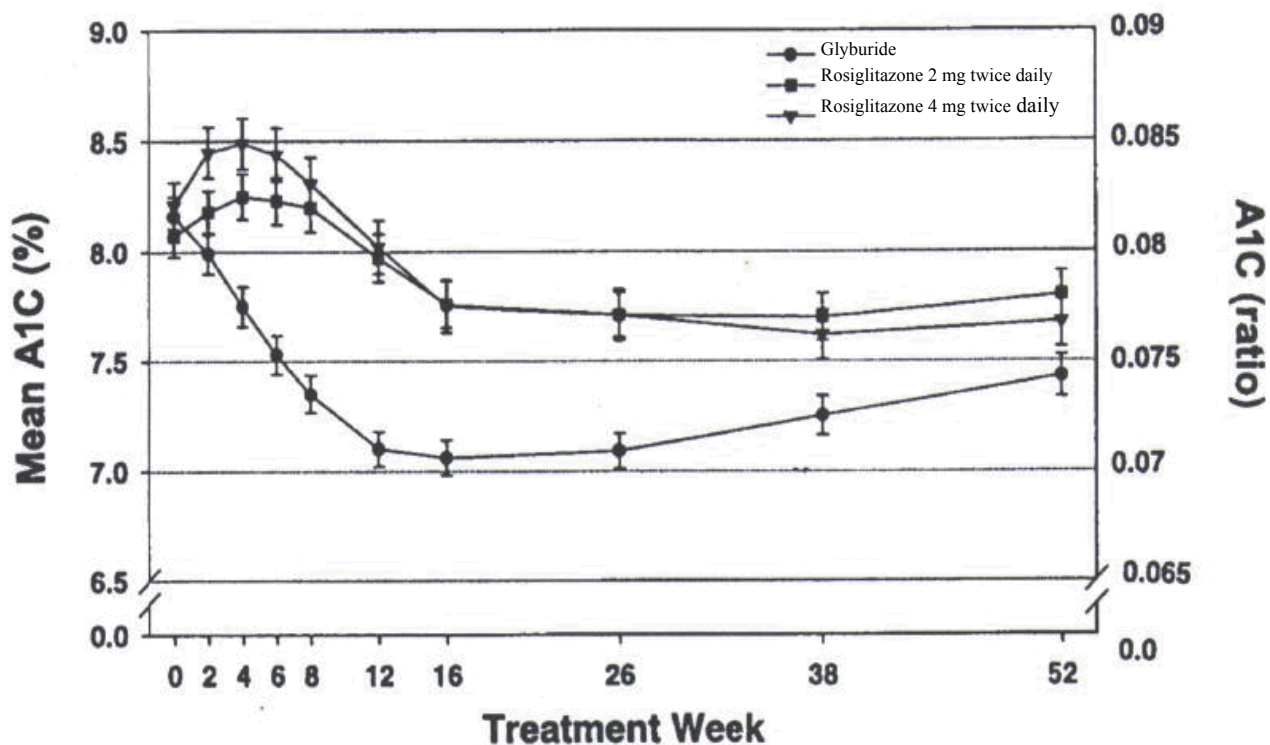


Figure 2 : Courbe du taux moyen de l'HbA1c dans une étude de 52 semaines contrôlée par le glyburide



Une hypoglycémie est survenue chez 12,1 % des patients traités par le glyburide contre 0,5 % des sujets recevant 2 mg de rosiglitazone deux fois par jour et 1,6 % des sujets recevant 4 mg de rosiglitazone deux fois par jour. L'amélioration de l'équilibre glycémique a été associée à un gain de poids moyen de 1,75 kg pour les patients recevant de la rosiglitazone à raison de 2 mg deux fois par jour, de 2,95 kg pour les patients recevant de la rosiglitazone à raison de 4 mg deux fois par jour et de 1,9 kg chez les sujets traités par le glyburide. Les sujets traités par la rosiglitazone ont affiché une réduction significative proportionnelle à la dose des taux de peptide C, d'insuline, de pro-insuline et des produits de dégradation de la pro-insuline, tandis que ces taux ont augmenté chez les sujets sous glyburide.

Dans une étude ouverte de 52 semaines comparant l'innocuité de 4 mg de rosiglitazone deux fois par jour ($n = 104$) et celle du glyburide ($n = 99$), la rosiglitazone a produit une baisse significative de la tension artérielle diastolique ambulatoire sur 24 heures par rapport à la valeur initiale et à la valeur obtenue avec le glyburide et n'a pas modifié la tension artérielle systolique par rapport à la valeur de départ. La rosiglitazone a réduit l'insulinémie à jeun immunoréactive de 8,6 pmol/L à partir d'un taux initial de 118,0 pmol/L. Le glyburide a augmenté le taux d'insuline de 34,9 pmol/L à partir de 104,3 pmol/L. La prise de 4 mg de rosiglitazone deux fois par jour durant 52 semaines a réduit la microalbuminurie de 54 %, comparativement à une baisse de 25 % avec le glyburide. L'albuminurie s'était normalisée chez un plus grand pourcentage de patients recevant la rosiglitazone (43 % contre 6 % avec le glyburide) à la semaine 52. L'état de quelques sujets seulement affichant une albuminurie

normale a progressé durant le traitement par l'un ou l'autre des agents. Dans deux études à double insu contrôlées par placebo, la rosiglitazone administrée durant 26 semaines à des sujets microalbuminuriques a réduit l'excrétion urinaire d'albumine de 28 à 42 %, par rapport à une baisse de 13 à 22 % avec le placebo.

Des études de prolongation ouvertes succédant à des essais contrôlés par placebo, à double insu, sur la rosiglitazone en monothérapie ont montré une baisse des valeurs initiales de l'HbA_{1c} de 0,086 dans le groupe recevant 4 mg deux fois par jour et de 0,085 dans le groupe recevant 8 mg une fois par jour à 0,074 et à 0,073, respectivement au bout de 36 mois. En outre, les valeurs initiales de la glycémie plasmatique à jeun dans l'essai ouvert ont diminué de 10,19 mmol/L dans le groupe recevant 4 mg deux fois par jour et de 10,13 mmol/L dans le groupe recevant 8 mg une fois par jour à 7,77 mmol/L et 7,71 mmol/L, respectivement au bout de 36 mois. Les figures 3, 4, 5 et 6 montrent que les baisses des valeurs moyennes de l'HbA_{1c} et de glycémie plasmatique à jeun atteintes durant les mois de traitement se sont maintenues chez les patients qui ont poursuivi l'étude.

Figure 3 : Courbe du taux moyen de l'HbA_{1c}

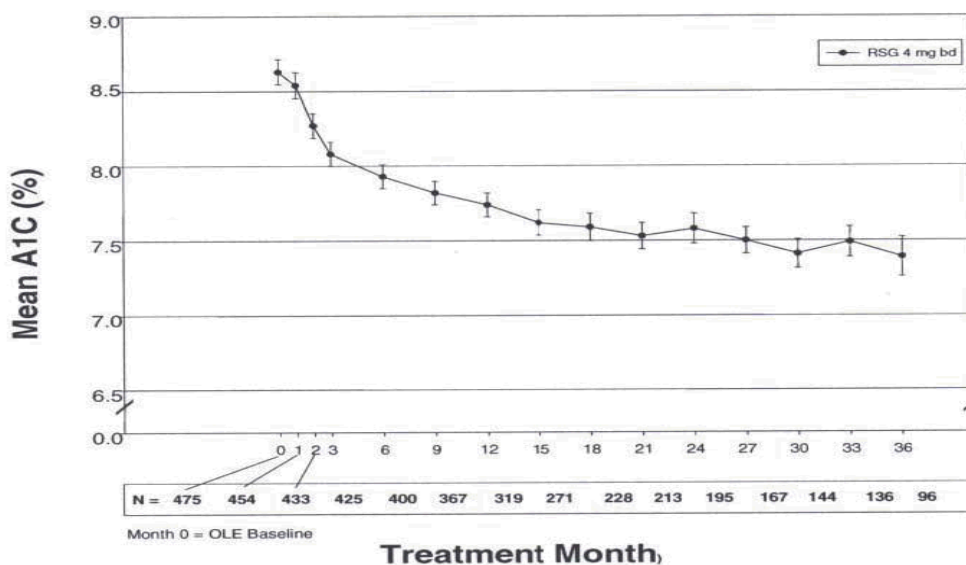


Figure 4 : Courbe du taux moyen de l'HbA_{1c}

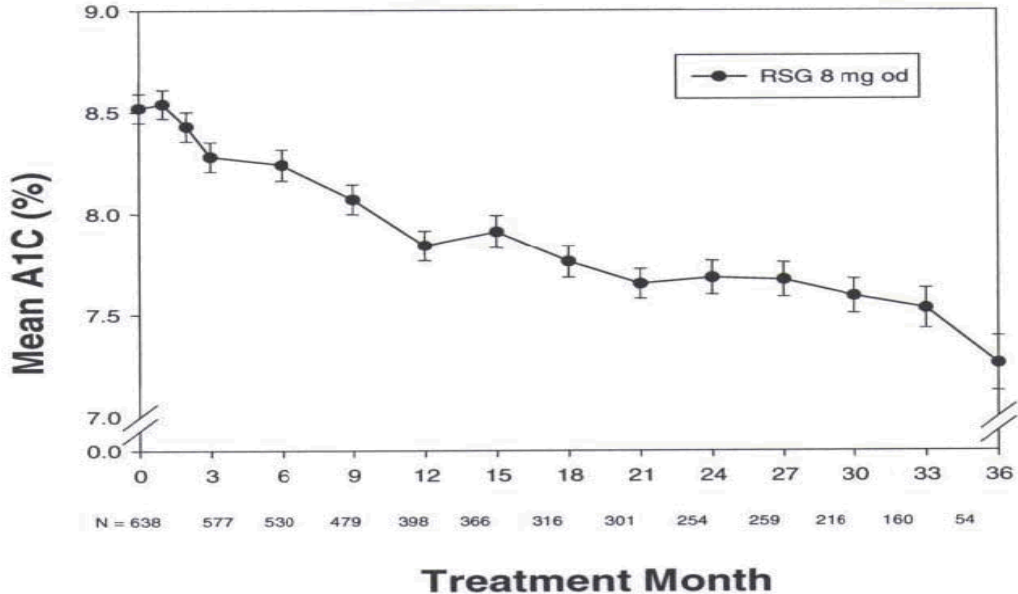


Figure 5 : Courbe de la glycémie plasmatique à jeun moyenne

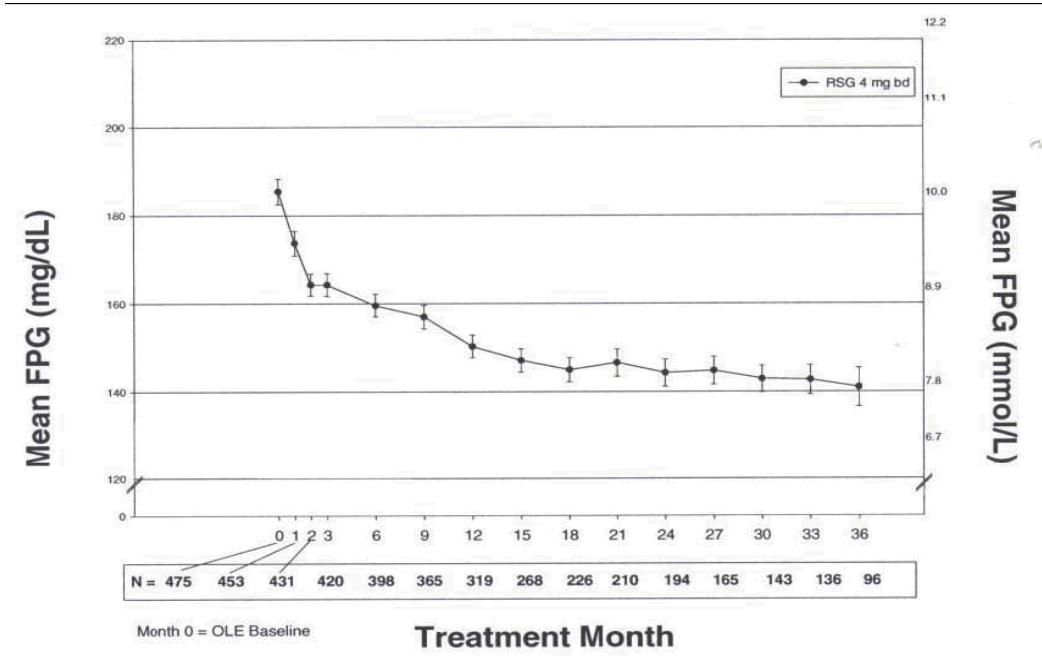
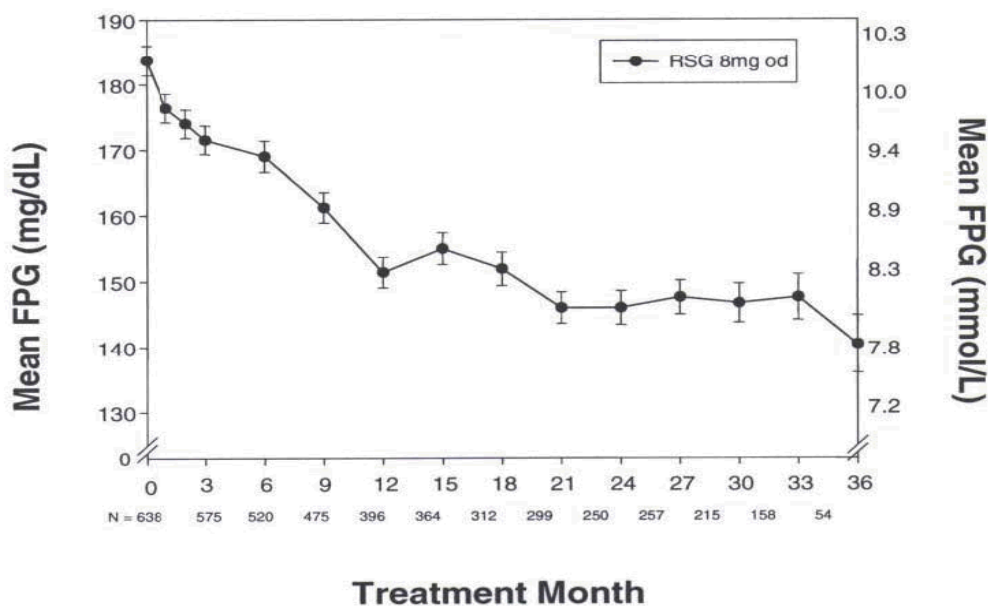


Figure 6 : Courbe de la glycémie plasmatique à jeun moyenne



L'étude clinique ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*), un essai multicentrique, contrôlé, à double insu ($n = 4351$) d'une durée de 4 à 6 ans (durée médiane de 4 ans) visait à comparer l'efficacité et l'innocuité de la rosiglitazone, de la metformine et du glyburide en monothérapie chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de diabète de type 2 (≤ 3 ans) dont l'état n'était pas adéquatement maîtrisé par la diète et l'exercice. L'âge moyen des patients était de 57 ans et la majorité d'entre eux (83 %) n'avaient aucun antécédent de maladie cardiovasculaire. La glycémie plasmatique à jeun initiale moyenne et le taux initial moyen d'HbA_{1c} étaient de 8,4 mmol/L et 7,4 % respectivement. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit la rosiglitazone à raison de 4 mg une fois par jour, le chlorhydrate de metformine à 500 mg une fois par jour ou le glyburide à 2,5 mg une fois par jour et on a augmenté graduellement la dose des médicaments jusqu'à l'obtention d'un effet optimal ou la dose maximale de 4 mg deux fois par jour pour la rosiglitazone, 1 000 mg deux fois par jour pour le chlorhydrate de metformine et 7,5 mg deux fois par jour pour le glyburide. Le délai avant l'échec de la monothérapie constituait le paramètre principal d'efficacité, défini comme une glycémie plasmatique à jeun (GPJ) > 10,0 mmol/L lors de mesures consécutives après au moins 6 semaines de traitement à la dose maximale tolérée du médicament de l'étude ou l'hyperglycémie considérée comme l'échec de la monothérapie par un comité décisionnel indépendant. Le taux d'abandon pour des raisons autres que l'échec de la monothérapie était de 43, 47 et 41 % pour les groupes de traitement par la rosiglitazone, la metformine et le glyburide, respectivement.

Au bout de 5 ans, seulement 20 % de la cohorte originale étaient suivis. La fréquence cumulative (IC à 95 %) de l'échec de la monothérapie à 5 ans était de 15 % (0,12 à 0,17) avec la rosiglitazone, 21 % (0,18 à 0,24) avec la metformine et 34 % (0,30 à 0,37) avec le glyburide (rapport des risques instantanés de 0,68 [IC à 95 % 0,55 à 0,85] par rapport à la metformine, rapport des risques instantanés de 0,37 [IC à 95 % 0,30 à 0,45] par rapport au glyburide).

Des fractures ont été signalées chez un plus grand nombre de femmes recevant de la rosiglitazone comparativement au glyburide ou à la metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fractures et Aperçu des effets indésirables du médicament**). Autrement, les effets indésirables observés avec la rosiglitazone correspondaient généralement à ceux observés dans les essais à plus court terme. La prise de rosiglitazone en monothérapie a été associée à un gain de poids (voir **Aperçu des effets indésirables du médicament**), à l'œdème, à une hausse du taux de cholestérol LDL et à une baisse du taux de l'hématocrite. La metformine a été associée à des effets secondaires gastro-intestinaux. Le glyburide a été associé à une hypoglycémie et à un gain pondéral moins important. On a noté une augmentation de l'emploi de statines et de diurétiques de l'anse dans le groupe rosiglitazone. Le taux d'événements ischémiques myocardiques observé était similaire chez les patients sous la rosiglitazone, la metformine et le glyburide.

Études cardiovasculaires

Deux études échocardiographiques effectuées chez des patients atteints de diabète de type 2 (une étude de 52 semaines sur la rosiglitazone à la dose de 4 mg deux fois par jour et une étude de 26 semaines à la posologie de 8 mg une fois par jour), conçues pour déceler toute modification de 10 % ou plus de la masse ventriculaire gauche, 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 la rosiglitazone à 8 mg une fois par jour pendant 8 semaines.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) de classe I ou II selon la *New York Heart Association* (NYHA) traités par la rosiglitazone présentent un risque accru de manifestations cardiovasculaires. Une étude échocardiographique de 52 semaines, à double insu et contrôlée par placebo a été menée auprès de 224 patients atteints de diabète de type 2 et présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I ou II selon la NYHA (fraction d'éjection ≤ 45 %) sous traitement antidiabétique et d'ICC de fond. Un comité indépendant a mené une évaluation en aveugle des événements liés à la rétention hydrique (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 ont été observés 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 Rosiglitazone ou un placebo (en appoint avec un traitement antidiabétique ou 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

Association avec la metformine

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

Dans une étude, les sujets mal contrôlés avec 2,5 g/jour de metformine (glycémie plasmatique à jeun initiale moyenne de 12,0 mmol/L et taux initial moyen d'HbA_{1c} de 0,088) ont été randomisés pour recevoir 4 mg de rosiglitazone une fois par jour, 8 mg de rosiglitazone une fois par jour ou un placebo, en plus de la metformine. L'association de metformine et de rosiglitazone (4 mg une fois par jour ou 8 mg une fois par jour), a produit une réduction significativement plus marquée de la glycémie plasmatique à jeun et de l'HbA_{1c}, que la metformine seule (Tableau 9).

Tableau 9 : Paramètres glycémiques dans une étude de 26 semaines sur le traitement d'association

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

* < 0,0001 par rapport à la metformine

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

Les sujets dont l'équilibre glycémique était insuffisant avec une dose maximale de metformine (2,5 g/jour) et qui ont ensuite été assignés à une monothérapie par la rosiglitazone 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}. Des hausses du C-LDL et du C-VLDL ont également été observées dans ce groupe.

Dans une troisième étude à double insu d'une durée de 24 semaines, l'efficacité de la rosiglitazone en association avec 1,0 g/jour de chlorhydrate de metformine a été comparée à l'augmentation continue de la dose à 2,0 g/jour de chlorhydrate de metformine. Les patients atteints du diabète de type 2 dont l'état n'était pas adéquatement maîtrisé par 1,0 g/jour de chlorhydrate de metformine ont été randomisés pour recevoir de la rosiglitazone à raison de 4 mg 2 f.p.j. en plus de 1,0 g/jour de metformine ou 2,0 g/jour de metformine en monothérapie. Les patients recevant de la rosiglitazone ont reçu une dose initiale de 2,0 mg 2 f.p.j. pendant 8 semaines, suivi de 4 mg 2 f.p.j. pour le reste de l'étude. Les patients recevant la metformine en monothérapie ont reçu 1,5 g/jour de metformine

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

Études à long terme

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

Figure 7 : Courbe du taux moyen de l'HbA_{1c}

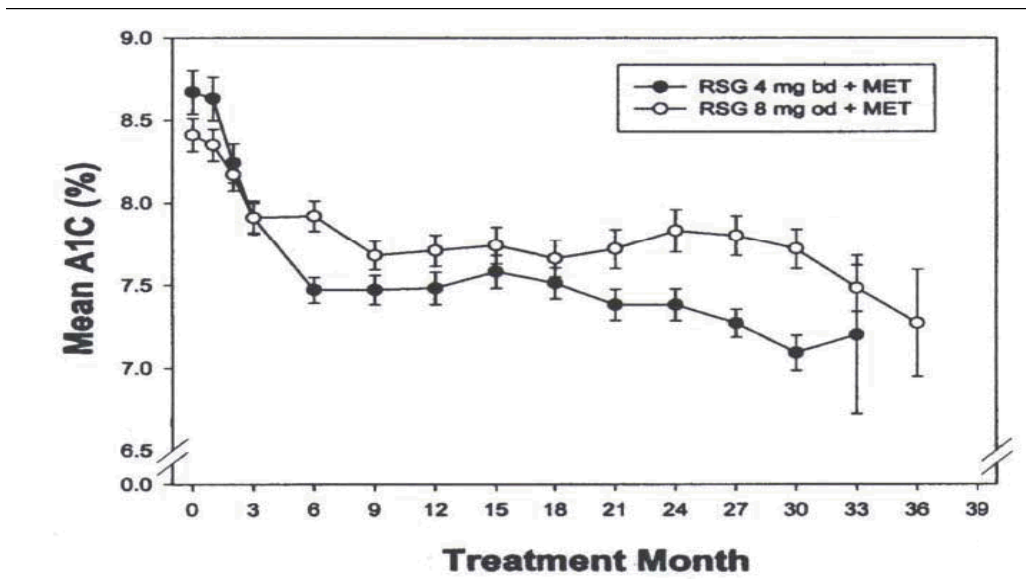
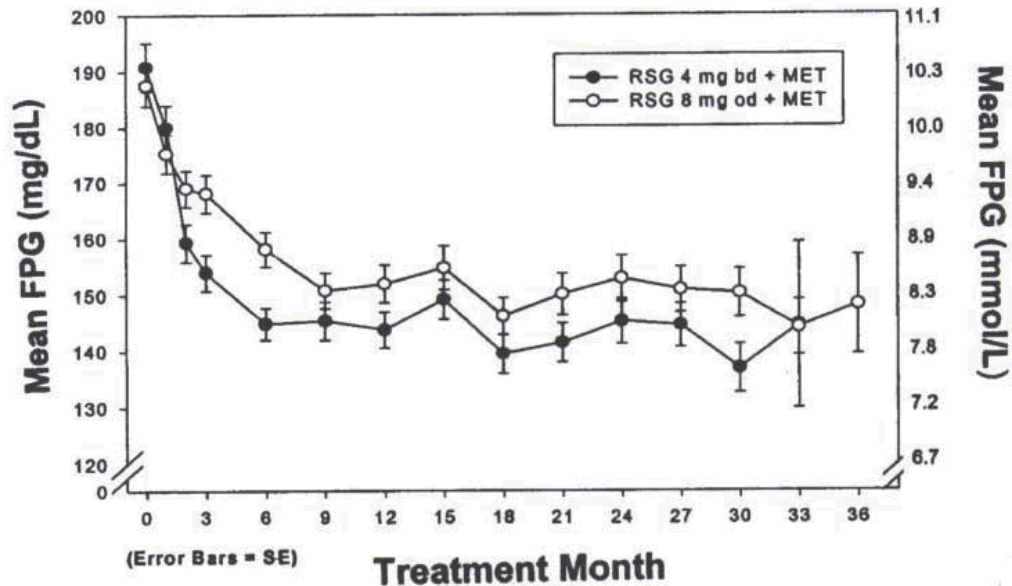


Figure 8 : Courbe de la glycémie plasmatique à jeun moyenne



Association avec une sulfonylurée

Au total, 1 028 patients atteints du diabète de type 2 ont participé à trois études de 26 semaines à double insu, à répartition aléatoire, contrôlées par placebo ou traitement actif et une étude de 2 ans à double insu et contrôlée par traitement actif menée chez des patients âgés pour permettre d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la rosiglitazone en association avec une sulfonylurée. On a ajouté la rosiglitazone à 2 ou 4 mg par jour (schéma posologique unique ou biquotidien) au traitement de patients dont le diabète n'était pas adéquatement maîtrisé par une dose sousmaximale ou maximale de sulfonylurée en monothérapie.

Dans le cadre des trois études de 26 semaines, on a évalué le placebo et une sulfonylurée ($n = 406$) ou la rosiglitazone à 4 mg par jour plus une sulfonylurée ($n = 397$) chez les patients dont le diabète n'était pas adéquatement maîtrisé par un sulfonylurée en monothérapie. Des doses uniques ou fractionnées de rosiglitazone à raison de 4 mg par jour plus une sulfonylurée ont significativement réduit la glycémie plasmatique à jeun (réduction moyenne de 1,8 à 3,1 mmol/L) et l'HbA_{1c} (réduction moyenne de 0,009 à 0,14) par rapport au placebo plus une sulfonylurée (Tableau 10).

Tableau 10 : Paramètres glycémiques dans trois études de 26 semaines à double insu sur la RSG à 4 mg + SU

N	Étude C		Étude D		Étude E	
	SU	RSG + SU	SU	RSG+SU	SU	RSG+SU
		192	183	115	116	99
Glycémie plasmatique à jeun (mmol/L)						
Valeur initiale (moyenne)	11,5	11,4	11,6	11,9	12,2	12,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0,3	-2,1	1,3	-1,4	1,3	-1,7
Différence par rapport à un placebo (moyenne corrigée)	--	-2,4*	--	-2,6*	--	-3,1*
Répondeurs [#] (%)	21 %	56 %	13 %	46 %	10 %	50 %
N	192	183	115	116	99	98
HbA_{1c} (taux)						
Valeur initiale (moyenne)	0,09	0,092	0,09	0,0901	0,1	0,092
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne)	0	-0,009	0	-0,003	0	-0,01
Différence par rapport à un placebo (moyenne corrigée)	--	-0,010*	--	-0,009*	--	-0,014*
Répondeurs [#] (%)	19 %	60 %	6 %	29 %	10 %	38 %

* p < 0,0001 vs sulfonylurée

[#] Répondeurs définis par une réduction de l'HbA_{1c} ≥ 0,007 ou une réduction de la glycémie plasmatique à jeun ≥ 1,7 mmol/L

Études à long terme

Dans une étude à long terme, menée à double insu, 225 patients âgés atteints de diabète de type 2 (≥ 60 ans) recevant la moitié des doses maximales de sulfonylurée ont été répartis au hasard pour recevoir le maléate de rosiglitazone en plus de la moitié de la dose maximale de sulfonylurée (glipizide) ou une dose augmentée de sulfonylurée. Cinquante-neuf des 115 patients du groupe recevant le maléate de rosiglitazone ont maintenu un équilibre glycémique avec le maléate de rosiglitazone à 4 mg une fois par jour plus le glipizide à 10 mg deux fois par jour. Chez ces 59 patients, l'amélioration de l'équilibre glycémique a été significatif et durable au cours des deux années de la période de l'étude (valeur initiale moyenne du taux d'HbA_{1c} de 0,076 et à la semaine 104, un taux d'HbA_{1c} moyen de 0,069).

Dans le cadre d'un essai de prolongation ouvert, on a observé que les taux d'HbA_{1c} obtenus durant les études menées à double insu pouvaient se maintenir puis diminuer à nouveau par un traitement soutenu par la rosiglitazone. Les taux d'HbA_{1c} ont diminué de 0,094 au début de l'essai ouvert à 0,079 au mois 36 pour les sujets qui ont poursuivi l'étude (voir figure 9). Les valeurs moyennes de glycémie plasmatique à jeun ont aussi diminué par rapport aux valeurs initiales dans l'essai ouvert, la

plus importante réduction ayant été observée au mois 36 pour les sujets qui sont demeurés dans l'étude (voir figure 10).

Figure 9 : Courbe du taux moyen de l'HbA_{1C}

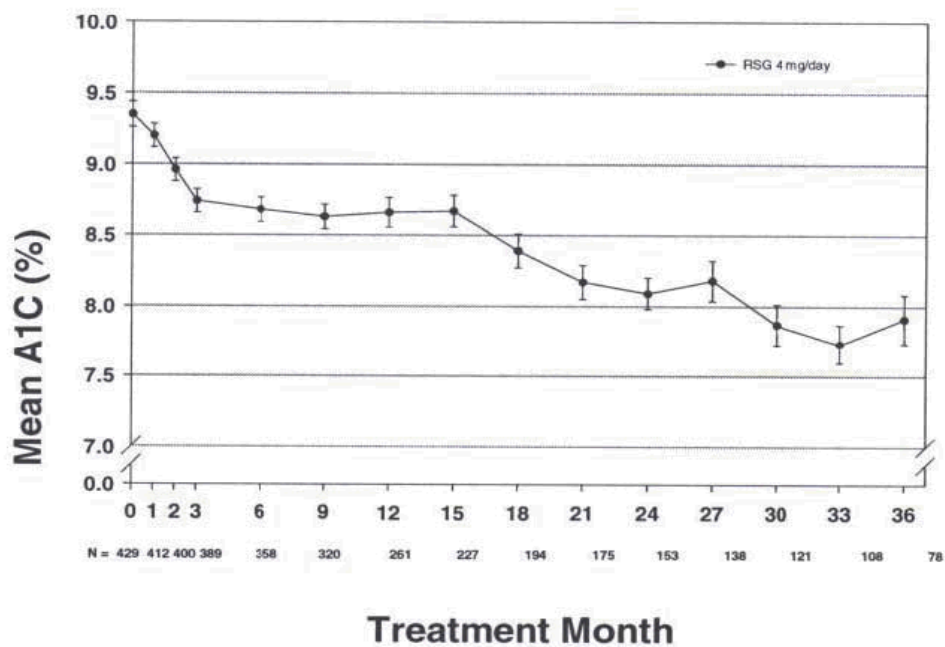
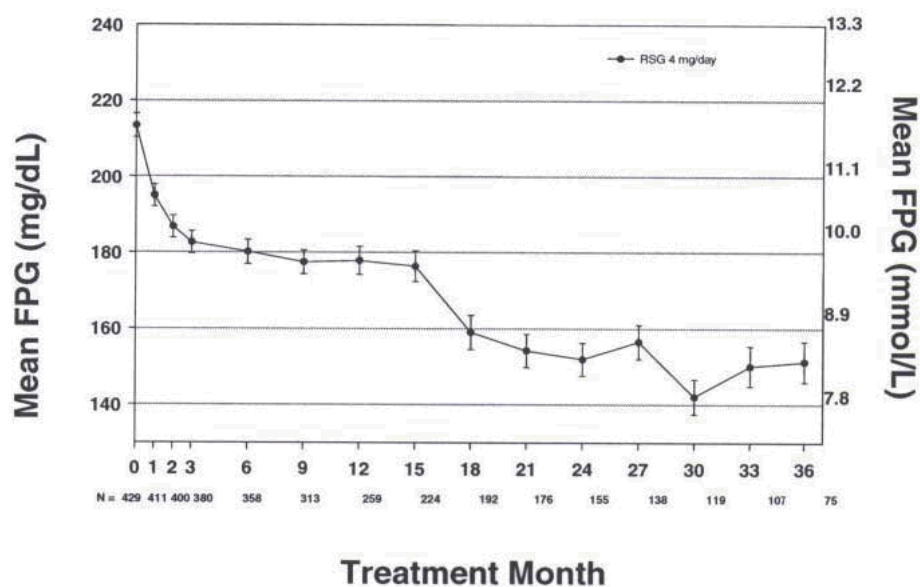


Figure 10 : Courbe de glycémie plasmatique à jeun moyenne



Association avec l'insuline

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

Dans le cadre de deux essais de 26 semaines regroupant 611 diabétiques de type 2 aux États-Unis, on a comparé un traitement d'association rosiglitazone-insuline à une insulinothérapie. Les sujets inclus dans ces études étaient diabétiques depuis longtemps et présentaient un taux élevé d'affections médicales préexistantes, notamment une neuropathie périphérique (34 %), une rétinopathie (19 %), une cardiopathie ischémique (14 %), une vasculopathie (9 %) et une insuffisance cardiaque congestive (2,5 %). On a observé dans ces études cliniques une fréquence plus élevée de défaillance cardiaque et d'autres événements cardiovasculaires chez les patients sous rosiglitazone en association avec l'insuline que chez ceux recevant l'insuline et un placebo. Les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque étaient plus âgés en moyenne, avaient le diabète depuis plus longtemps et prenaient, dans la majorité des cas, la dose quotidienne plus élevée de rosiglitazone, soit 8 mg par jour. Il n'a toutefois pas été possible de déterminer dans cette population des facteurs de risque précis qui puissent aider à dépister tous les patients sous insulinothérapie d'association susceptibles de développer une insuffisance cardiaque. Trois patients sur 10 recevant un traitement d'association insulinique et ayant développé une insuffisance cardiaque pendant la phase à double insu des études portant sur des doses fixes n'avaient pas d'antécédents connus d'insuffisance cardiaque congestive ni d'affection cardiaque.

Dans les études de 26 semaines à double insu et à doses fixes, des cas d'œdème ont été signalés plus souvent dans les groupes recevant la rosiglitazone en association avec l'insuline (insuline, 5,4 % et rosiglitazone en association avec l'insuline, 14,7 %). On a signalé des cas d'apparition ou

d'exacerbation d'insuffisance cardiaque congestive à une fréquence de 1 % pour l'insulinothérapie seule, puis de 2 % et de 3 % pour l'association insuline-rosiglitazone avec les doses de 4 mg et de 8 mg de rosiglitazone respectivement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 congestive 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 la 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

TOXICOLOGIE

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 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 maximum 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'estradiol; 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 le pic sérique d'estradiol en phase folliculaire, entraînant une réduction de la montée d'hormone lutéinisante, une décroissance du taux de progestérone en phase lutéale et une aménorrhée. Ces effets semblent se produire par l'intermédiaire d'une inhibition directe de la stéroïdogénèse ovarienne, qui serait un effet de classe des thiazolidinediones.

Carcinogénèse et mutagenèse :

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

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

Cardiovasculaire – rénal

Le traitement par la rosiglitazone a occasionné une augmentation du poids du cœur chez la souris (≥ 3 mg/kg/jour), le rat (≥ 5 mg/kg/jour) et le chien (≥ 2 mg/kg/jour). Il y avait accroissement du poids avant et après assèchement des œdèmes et hausse de la teneur en protéines totales du cœur. Une analyse morphométrique a révélé une hypertrophie du ventricule gauche, et les échocardiographies ont mis en évidence un accroissement de la masse ventriculaire gauche et une augmentation proportionnelle de la surface de la paroi et du volume de la lumière du ventricule gauche. La dose sans effet pour l'hypertrophie cardiaque était de 0,5 à 2 mg/kg chez les souris, les rats et les chiens dans des études d'une durée maximale de 1 an.

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.

Fonction hépatique :

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

Système endocrinien :

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

RÉFÉRENCES

1. American Diabetes Association. Detection and management of lipid disorders in diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16: 828-834.
2. Barman Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs: Adis New Drug Profile, Rosiglitazone*. Reprinted from: *Drugs* 1999 Jun 57(6): 921-930.
3. Carey D, Cowen G, Galloway G, Jones N, Richards J, Biswas N., Doddrell D. Effect of Rosiglitazone on Insulin Sensitivity and Body Composition in Type 2 Diabetic Patients. *Obesity Research* October 2002; Vol. 10 No. 10.
4. Chan LY, Yeung JH and Lau TK, Placental transfer of rosiglitazone in the first trimester of pregnancy. *Fertility and Sterility* 2005; 83(4):955-8.
5. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329(14): 977-986.
6. Finegood DT, McArthur MD, Dunichand-Hoedl A, Thomas MJ, Leonard TB, Buckingham RE. The PPAR[gamma] Agonist, Rosiglitazone, Reverses Hyperinsulinemia and Promotes Growth of Islet β -cell Mass. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1): A47. Abstract 0182.
7. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect on Metformin and Rosiglitazone Combination Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2000; 283: 1695-1702.
8. Freed MI, Miller A, Inglis AM, Thompson KA, Ladley D, Jorkasky DK. Rosiglitazone, a PPAR-gamma Agonist, Does Not Alter the Pharmacokinetics of Nifedipine, a Cytochrome P450 3A4-Substrate. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1): A94. Abstract 0368.
9. Freed MI, Miller A, Jorkasky D, Diccico RA. Rosiglitazone Pharmacokinetics Are Not Affected by Coadministration of Ranitidine. *Diabetes* 1998; 47 (suppl 1): A353.
10. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 947- 952.
11. Gasic S, Bodenbun Y, Nagamani M, Green A, Urban RJ. Troglitazone Inhibits Progesterone Production in Porcine Granulosa Cells. *Endocrinology* 1998; 139(12): 4962-4966.
12. Haffner S, Greenberg A, Weston W, Chen H, Williams K, Freed M. Effect of Rosiglitazone Treatment on Nontraditional Markers of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *American Heart Association* 2002.

13. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner R. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1779-1786.
14. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner R. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 678-687.
15. Inglis A-M, Miller AK, Freed MI. Coadministration of rosiglitazone and acarbose (A): lack of clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *Diabetes* 1998; 47(1): A353.
16. Iozzo P, Hallsten K, Oikonen V, Virtanen KA, Parkkola R, Kemppainen J et al. Effect of Metformin and Rosiglitazone Monotherapy in Insulin-mediated Hepatic Glucose Update and Their Relation to Visceral Fat in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2069-2074.
17. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Glucose Tolerance as Risk Factors for Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *Diabetes Care* 1979; 2(2): 120- 126.
18. 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.
19. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S. Small, dense low - density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in Men: Prospective results form the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1997; 95: 69-75.
20. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21(12): 2191-2.
21. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A et al. Antidiabetic PPAR(-) Activator Rosiglitazone Reduces MMP-9 Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 283-288.
22. 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. Abstract 0377.
23. 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: 1203-1210.
24. Patel J, Miller E, Patwardhan R. The Rosiglitazone 011 Study Group. Rosiglitazone (BRL49653) Monotherapy Has Significant Glucose Lowering Effect in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1): A17. Abstract 0067.
25. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease Incidence among Persons with Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81-91.

26. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The Effect of Rosiglitazone a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma Agonist, on Markers of Endothelial Cell Activation, C-Reactive Protein, and Fibrinogen Levels in Non-Diabetic Coronary Artery Disease Patients. *J A Coll Cardiol* 2003; 42: 1757-1763.
27. Smith S, Boam D, Bretherton-Watt D, Cawthorne MA, Moore G, Loughborough S et al. Rosiglitazone Increases Pancreatic Islet Area, Density and Insulin Content, but not Insulin Gene Expression. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1): A18. Abstract 0072.
28. Smith S, Boam D, Cawthorne M, Sidaway J, Newman M, Wilkinson M et al. Rosiglitazone Improves Insulin Sensitivity and Reduces Hyperexpression of Insulin and Amylin mRNA's in Pancreatic Islets. *Diabetes* 1998; 47(suppl 1): A94.
29. Smith SA, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Kirkham D, Lister CA et al. 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. Abstract 707.
30. Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheninikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effect of Rosiglitazone and Metformin on Liver Fat Content, Hepatic Insulin Resistance, Insulin Clearance, and Gene Expression in Adipose Tissue in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2169-2176.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 34: 405-412.
33. Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T et al. Differential Effects of Rosiglitazone and Metformin on Adipose Tissue Distribution and Glucose Uptake in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes* 2003; 52: 283-290.
34. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Effects of Rosiglitazone on Endothelial Function, C-Reactive Protein, and Components of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Patients With the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 93: 362-365.
35. Young PW, Cawthorne MA, Coyle PJ, Holder JC, Holman GD, Kozka IJ et al. Repeat Treatment of Obese Mice With BRL 49653, a New and Potent Insulin Sensitizer, Enhances Insulin Action in White Adipocytes. *Diabetes* 1995; 44: 1087-1092.
36. Monographie de produit pour Avandia®. GlaxoSmithKline Inc. N° de contrôle : 151078, date de révision : 25 janvier 2012.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}Mylan-Rosiglitazone

Comprimés de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone)

Comprimés de 2 mg, 4 mg et 8 mg

Standard Reconnu

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » pour Mylan-Rosiglitazone 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 de Mylan-Rosiglitazone. 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 :

Mylan-Rosiglitazone 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 oraux (pris par la bouche) n'ont pas permis de réduire suffisamment la glycémie ou ne conviennent pas.

Mylan-Rosiglitazone peut être pris en association avec un des autres antidiabétiques suivants :

- la metformine; ou
- une sulfonylurée.

Avant de prendre Mylan-Rosiglitazone, 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 Mylan-Rosiglitazone.

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

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 (c'est-à-dire, lorsque vous êtes diabétique), 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 :

Mylan-Rosiglitazone aide votre organisme à mieux utiliser sa propre insuline 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 maintenant ainsi la quantité de sucre dans le sang à un taux plus normal.

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

- Si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou de l'insuffisance cardiaque (lorsque le cœur n'arrive pas à pomper suffisamment de sang dans les autres organes du corps), consultez votre médecin. Mylan-Rosiglitazone peut provoquer une rétention hydrique (rétention d'eau) ce qui peut aggraver certains problèmes cardiaques ou entraîner une insuffisance cardiaque, une enflure ou un gain de poids.
- Si vous êtes allergique à Mylan-Rosiglitazone ou à l'un de ses constituants.
- Si vous souffrez de graves problèmes de foie.
- Si vous êtes enceinte.

L'ingrédient médicamenteux est :

Les comprimés Mylan-Rosiglitazone renferment un constituant actif, soit le maléate de rosiglitazone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque comprimé contient : hydroxypropylméthylcellulose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et glycolate d'amidon sodique.

L'enrobage par film peut contenir les ingrédients suivants : laque d'aluminium bleu #2/ carmin d'indigo, laque d'aluminium rouge #40/rouge allura AC, laque d'aluminium jaune #6/jaune soleil FCF, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, monohydrate de lactose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane.

La présentation :

Comprimés à 2 mg, 4 mg et 8 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mylan-Rosiglitazone peut accroître le risque de problèmes cardiaques graves, y compris :

- insuffisance cardiaque
- angine (douleurs thoraciques)
- crise cardiaque (infarctus du myocarde)
- rétention hydrique (avec ou sans gain de poids rapide)

Mylan-Rosiglitazone ne doit pas être utilisé si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques.

Avant de prendre Mylan-Rosiglitazone, parlez à votre médecin pour connaître les autres options de traitement de votre diabète.

AVANT de commencer à prendre Mylan-Rosiglitazone, 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 que tabagisme, hypertension artérielle, hypercholestérolémie ou antécédents familiaux de crise cardiaque;
- vous prenez des dérivés nitrés (nitroglycérine ou dinitrate d'isosorbide);
- vous souffrez d'une maladie oculaire diabétique appelée œdème maculaire (enflure dans la partie arrière de l'œil);
- vous avez des problèmes de foie;
- vous allaitez;
- vous êtes enceinte ou songez à le devenir;
- vous n'approchez pas l'âge de la ménopause mais avez déjà cessé d'ovuler (p. ex., en cas de polykystose ovarienne), Mylan-Rosiglitazone pourrait refaire démarrer l'ovulation, ce qui veut dire que vous pourriez tomber enceinte. Il faudrait donc discuter des moyens de contraception efficaces avec votre médecin (p. ex., des contraceptifs hormonaux en comprimés).

Des fractures, généralement au niveau de la main, du haut du bras ou du pied, ont été observées chez des personnes prenant des comprimés de rosiglitazone. Parlez à votre médecin du risque de fractures.

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

Des problèmes musculaires, y compris une sensibilité, une faiblesse ou une douleur inexplicable ont été observés chez des personnes prenant Mylan-Rosiglitazone. Parlez à votre médecin si vous présentez ces symptômes. Si vous remarquez, en plus de vos problèmes musculaires, que votre urine est brunâtre ou décolorée, cessez de prendre Mylan-Rosiglitazone et communiquez avec votre médecin sans tarder.

L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Rosiglitazone n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. Par conséquent, la prise de Mylan-Rosiglitazone n'est pas recommandée chez ces patients.

Mylan-Rosiglitazone n'est pas recommandé chez les personnes qui sont atteintes de diabète de type 1 ou d'acidocétose diabétique (taux dangereusement élevés de cétones indiquant que l'organisme ne produit pas suffisamment d'insuline).

L'administration de Mylan-Rosiglitazone en association avec l'insuline n'est pas approuvée, par conséquent la prise de Mylan-Rosiglitazone n'est pas recommandée avec l'insuline.

L'administration de Mylan-Rosiglitazone en association avec la metformine ET une sulfonylurée n'est pas approuvée, par conséquent la prise de Mylan-Rosiglitazone n'est pas recommandée avec la metformine ET une sulfonylurée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mylan-Rosiglitazone peut avoir un effet sur la manière dont agissent d'autres médicaments et certains médicaments peuvent avoir un effet sur la manière dont agit Mylan-Rosiglitazone. Les médicaments qui peuvent interagir avec Mylan-Rosiglitazone (rosiglitazone) comprennent : le gemfibrozil (utilisé pour abaisser les taux de cholestérol et de triglycérides dans votre sang), la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose), le méthotrexate (utilisé pour traiter le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde).

Maintenez une liste de tous les médicaments que vous prenez et partagez-la avec votre médecin et votre pharmacien, y compris les médicaments d'ordonnance (ceux que votre médecin vous a prescrits) et les médicaments en vente libre (ceux que vous achetez à la pharmacie comme des

médicaments contre le rhume et les allergies) ou les produits naturels (produits à base d'herbes médicinales).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

La dose initiale habituelle de Mylan-Rosiglitazone est de 4 mg par jour. Votre médecin choisira la dose de Mylan-Rosiglitazone qui vous conviendra le mieux.

Mylan-Rosiglitazone doit être pris par la bouche une fois par jour (un comprimé le matin) ou deux fois par jour (un comprimé le matin et un comprimé le soir) selon la dose que votre médecin vous aura prescrite. Mylan-Rosiglitazone agit avec le temps. Il peut s'écouler de huit à douze semaines avant que le médicament exerce son plein effet.

Étant donné que les aliments n'ont aucun effet sur l'action de Mylan-Rosiglitazone dans votre organisme, vous pouvez le prendre à l'heure des repas ou non. Toutefois, pour éviter d'oublier une dose, il est préférable de prendre Mylan-Rosiglitazone au même moment tous les jours.

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 Mylan-Rosiglitazone chaque jour selon les directives de votre médecin. Mylan-Rosiglitazone 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 :

Si vous prenez Mylan-Rosiglitazone **une fois par jour** et que vous sautez une dose, prenez un comprimé aussitôt que vous vous rendez compte de votre oubli, quel que soit le moment de la journée.

Si vous prenez Mylan-Rosiglitazone **deux fois par jour**, prenez un comprimé aussitôt que vous vous rendez compte de votre oubli. Puis prenez la dose suivante au moment habituel.

Il ne faut jamais prendre trois doses le même jour pour tenter de corriger l'oubli du jour précédent.

Si vous **sautez une journée entière** de votre horaire de prises de Mylan-Rosiglitazone, prenez votre dose comme d'habitude

le lendemain. N'essayez pas de vous rattraper en prenant des comprimés supplémentaires.

Analyses cliniques et de laboratoire recommandées pendant le traitement par Mylan-Rosiglitazone :

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

Votre médecin pourrait également vous faire passer un test sanguin de contrôle du fonctionnement de votre foie avant le début de votre traitement par Mylan-Rosiglitazone 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 Mylan-Rosiglitazone.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires fréquents (pouvant affecter 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) lorsque Mylan-Rosiglitazone est pris en association avec un sulfonyleurée ou la metformine. 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 Mylan-Rosiglitazone et communiquez avec votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes.
- Œdème (rétention hydrique ou enflure) pouvant entraîner ou aggraver l'insuffisance cardiaque. Communiquez avec votre médecin si vous remarquez une enflure au niveau des membres (bras et jambes, mains et pieds), si vous présentez un gain de poids rapide, si vous éprouvez de la fatigue inhabituelle, des troubles respiratoires ou un essoufflement. Bien qu'ils ne soient pas spécifiques, ces symptômes peuvent annoncer des problèmes cardiaques ou d'insuffisance cardiaque. Surveillez de près ces symptômes si vous prenez la dose la plus élevée de Mylan-Rosiglitazone (8 mg) seule ou Mylan-Rosiglitazone (4 mg) en association avec une

sulfonylurée étant donné que la rétention hydrique (rétention d'eau) est plus fréquente.

- Fractures, généralement au niveau de la main, du haut du bras ou du pied, chez les personnes qui prennent Mylan-Rosiglitazone. 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. Mylan-Rosiglitazone 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) si vous prenez Mylan-Rosiglitazone en association avec un autre antidiabétique (p. ex., la metformine ou une sulfonylurée). 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. Si vous prenez Mylan-Rosiglitazone seul, le risque d'hypoglycémie est faible.
- 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) :

- Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire (accumulation de liquide dans les poumons) lorsque Mylan-Rosiglitazone est pris en monothérapie. 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 Mylan-Rosiglitazone et communiquez avec votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes.
- 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 ou un jaunissement de la peau, cessez de prendre Mylan-Rosiglitazone et communiquez avec votre médecin sans tarder.

- Vision embrouillée en raison d'une enflure (ou de la présence de liquide) dans la partie arrière de l'œil.

Effets secondaires très rares (pouvant affecter une personne sur 10 000) :

- Réactions allergiques, y compris urticaire ou éruption cutanée (pouvant causer une démangeaison) ou des symptômes plus graves pouvant survenir soudainement, p. ex., enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (pouvant occasionner une difficulté à avaler ou à respirer). Cessez de prendre Mylan-Rosiglitazone et communiquez avec votre médecin sans tarder si vous présentez ces symptômes.
- Saignements intermenstruels (saignements vaginaux ou petites pertes sanglantes imprévus) si vous prenez des contraceptifs oraux ou en général. Si vous présentez tout symptôme qui persiste ou devient incommode, il faut en discuter avec votre médecin.
- Problèmes musculaires. Si vous présentez une sensibilité, une faiblesse ou une douleur inexplicable, parlez-en à votre médecin. Si vous remarquez, en plus de vos problèmes musculaires, que votre urine est brunâtre ou décolorée, cessez de prendre Mylan-Rosiglitazone et communiquez avec votre médecin sans tarder. Vous pourriez présenter une enflure de la parotide (glandes salivaires situées au-dessus de la mâchoire près des oreilles).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre Mylan-Rosiglitazone et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Faible numération de globules rouges (anémie) : sensation de grande faiblesse ou de fatigue		√	
Fréquent	Rétention hydrique (rétention d'eau) ou enflure au niveau des membres (bras et jambes, mains et pieds) sans signe d'insuffisance cardiaque ou liquide dans les poumons		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin		Cessez de prendre Mylan-Rosiglitazone et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent (lorsque Mylan-Rosiglitazone est pris avec d'autres antidiabétiques)	Faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : étourdissement, manque d'énergie, somnolence, maux de tête, tremblements ou transpiration, faim	√		
Fréquent (lorsque Mylan-Rosiglitazone est pris en association avec une sulfonylurée ou la metformine)	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)		√	
Peu fréquent (lorsque Mylan-Rosiglitazone est pris seul)	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.			√
Rare	Problèmes de foie : nausées, vomissements, douleur à l'estomac, manque d'appétit, fatigue, urine foncée ou jaunissement de la peau			√
Rare	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 Mylan-Rosiglitazone et téléphonez à votre médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Réactions allergiques : urticaire ou éruption cutanée (pouvant causer une démangeaison) ou symptômes plus graves pouvant survenir soudainement, p. ex., enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (peut causer une difficulté à avaler ou à respirer)			√
Très rare	Sensibilité, faiblesse ou douleur musculaire inexplicable.		√	
Très rare	Faiblesse généralisée, particulièrement si vous ne vous sentez pas bien.		√	
Très rare	Urine d'apparence brunâtre ou décolorée.			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789,
ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :
www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion 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 se procurer ce document à www.mylan.ca

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 12 juillet 2013



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON, M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca