

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 500 mg de chlorhydrate de metformine (correspondant à 390 mg de metformine base).

Excipients :

Chaque comprimé contient du lactose (environ 6 mg)

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés jaunes marqués "gsk" d'un côté et "1/500" de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AVANDAMET est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale :

- qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule.
- en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par AVANDAMET pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine.

La dose de rosiglitazone pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. La dose maximale recommandée d'AVANDAMET est de 8 mg de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine par jour.

La dose quotidienne totale d'AVANDAMET doit être administrée en deux doses fractionnées.

Une adaptation de la dose de rosiglitazone (en association à la dose optimale de metformine) pourra être envisagée avant de passer à AVANDAMET.

La substitution directe de la metformine en monothérapie par AVANDAMET pourra être envisagée en fonction de la situation clinique.

La prise d'AVANDAMET au cours ou en fin de repas peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise de metformine.

Trithérapie orale (rosiglitazone, metformine et un sulfamide hypoglycémiant) (voir rubrique 4.4)

- Patients sous metformine et sulfamide hypoglycémiant : quand cela est approprié AVANDAMET peut être initié à 4 mg/jour de rosiglitazone avec la dose correspondante de metformine déjà prise. Une augmentation de posologie de la rosiglitazone à 8 mg/jour devra être décidée avec prudence après une évaluation clinique soigneuse du risque pour le patient de développer un effet indésirable à type de rétention hydrique (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Patients sous trithérapie orale : quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer les doses de rosiglitazone et de metformine déjà prises.

Quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer l'utilisation concomitante de la rosiglitazone et de la metformine dans une bi ou une trithérapie orale existante pour simplifier le traitement.

Sujet âgé

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein et compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire chez le sujet âgé traité par AVANDAMET (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisant rénal

AVANDAMET ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfant et adolescent

En l'absence de données disponibles d'efficacité et de tolérance chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, l'utilisation d'AVANDAMET n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

L'administration d'AVANDAMET est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à la rosiglitazone, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients du comprimé
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (New York Heart Association (NYHA) classe I à IV)
- un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST (voir section 4.4)
- une maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire
 - infarctus du myocarde récent
 - choc
- une insuffisance hépatique
- une intoxication alcoolique aiguë, un alcoolisme (voir rubrique 4.4)
- une acido-cétose diabétique ou un pré-coma diabétique
- une insuffisance rénale ou une altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubrique 4.4)
- une affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale, telle que:
 - déshydratation
 - infection grave
 - choc
 - administration intra-vasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4)
- en cas d'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).

Fonction rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la créatinine sérique doit être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

Les thiazolidinediones peuvent provoquer une rétention hydrique qui aggrave ou accélère parfois des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. La rosiglitazone peut provoquer une rétention hydrique dose-dépendante susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution d'une insuffisance cardiaque. La contribution possible de la rétention hydrique à la survenue d'une prise de poids devra être évaluée au cas par cas car une prise de poids rapide et importante, liée à la rétention hydrique, a été très rarement rapportée. Chez tous les patients, en particulier ceux prenant également de l'insuline mais aussi ceux traités par sulfamide hypoglycémiant, ainsi que les patients à risque d'insuffisance cardiaque, il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'effets indésirables liés à une rétention hydrique, dont la prise de poids et l'insuffisance cardiaque. AVANDAMET doit être arrêté si une dégradation clinique de l'état cardiaque survient.

L'utilisation d'AVANDAMET en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être associée à une augmentation du risque de rétention hydrique et d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.8). Avant d'initier AVANDAMET en association à un sulfamide hypoglycémiant, la possibilité d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Une surveillance accrue du patient est recommandée si AVANDAMET est utilisé en particulier en association avec l'insuline mais aussi avec un sulfamide hypoglycémiant.

Une insuffisance cardiaque a été également plus fréquemment rapportée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ; des œdèmes et une insuffisance cardiaque ont également été plus fréquemment rapportés chez les patients âgés et chez les patients ayant une insuffisance rénale moyenne à modérée. La prudence s'impose chez les patients de plus de 75 ans compte tenu de l'expérience limitée dans cette population. Les AINS, l'insuline et la rosiglitazone pouvant tous entraîner des rétentions hydriques, leur administration concomitante peut accroître le risque d'œdème.

Association avec l'insuline

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

Ischémie myocardique

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

Syndrome coronarien aigu (SCA)

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

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés pendant la période de commercialisation (voir rubrique 4.8). L'expérience clinique de l'administration de rosiglitazone chez des patients ayant des enzymes hépatiques élevées ($\text{ALAT} > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) est limitée. C'est pourquoi, un dosage des enzymes hépatiques devra être pratiqué avant l'instauration du traitement par AVANDAMET chez tous les patients, puis périodiquement après instauration du traitement en fonction de l'état clinique du patient. Un traitement par AVANDAMET ne devra pas être instauré chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées ($\text{ALAT} > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) ou présentant tout autre signe d'une affection hépatique. Si le taux d'ALAT est augmenté (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) sous traitement, un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement devra être arrêté. Lorsqu'un patient a des symptômes suggérant un trouble hépatique (nausées d'origine inexpliquée, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, perte d'appétit et/ou urines foncées), les enzymes hépatiques devront être contrôlées. Dans l'attente des résultats, la décision de maintenir le patient sous traitement par AVANDAMET reposera sur l'évaluation clinique. En cas d'ictère, le traitement devra être arrêté.

Affections oculaires

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

Prise de poids

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

Anémie

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

Hypoglycémie

Les patients traités par AVANDAMET en association avec un sulfamide ou de l'insuline peuvent présenter un risque d'hypoglycémie dose-dépendante. Une surveillance accrue du patient et une diminution de la dose du produit co-administré peuvent être nécessaires.

Intervention chirurgicale

AVANDAMET contenant du chlorhydrate de metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale et ne doit, en règle générale, être repris que 48 heures après l'intervention.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, en raison de la présence de metformine, AVANDAMET doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

Troubles osseux

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

Autres précautions

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

AVANDAMET doit être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2C8 (tel que le gemfibrozil) ou des inducteurs du CYP2C8 (telle que la rifampicine) en raison de leurs effets sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone (voir rubrique 4.5). AVANDAMET doit également être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante avec des médicaments cationiques éliminés par sécrétion rénale tubulaire (par exemple la cimétidine) en raison de leurs effets sur la pharmacocinétique de la metformine (voir rubrique 4.5). Un contrôle strict de la glycémie devra être instauré. Une adaptation de la posologie de l'AVANDAMET aux posologies recommandées ou une modification du traitement antidiabétique doivent être envisagées.

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.

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

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

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée avec AVANDAMET. Néanmoins, l'utilisation concomitante des deux substances actives lors des essais cliniques et de façon courante, en pratique clinique, n'a pas mis en évidence d'interaction inattendue. Les informations mentionnées ci-après concernent les interactions connues avec chacune des substances actives (rosiglitazone et metformine).

En raison de la présence de metformine dans AVANDAMET, il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, de dénutrition, ou d'insuffisance hépatique) (voir rubrique 4.4). Il faut donc éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Les médicaments cationiques éliminés par sécrétion rénale tubulaire (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine par compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire rénaux. Une étude réalisée chez 7 volontaires sains a montré que l'administration de 400 mg de cimétidine 2 fois par jour augmentait l'exposition systémique en metformine (AUC) de 50 % et la C_{max} de 81 %. De ce fait, en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale, une surveillance stricte de la glycémie, un ajustement de la posologie voire une modification du traitement antidiabétique oral devront être envisagés (voir rubrique 4.4).

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

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

Lors de l'administration concomitante de rosiglitazone et de rifampicine (un inducteur du CYP2C8), les concentrations plasmatiques de rosiglitazone ont été diminuées de 66 %. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) puissent modifier l'exposition à la rosiglitazone. Une augmentation de la dose de rosiglitazone peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Il n'est pas attendu d'interactions cliniquement significatives avec des substrats ou des inhibiteurs du CYP2C9.

L'administration concomitante d'autres antidiabétiques oraux comme le glibenclamide et l'acarbose n'entraîne pas d'interactions pharmacocinétiques significatives avec la rosiglitazone.

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

L'injection intra-vasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, provoquant une accumulation de metformine et exposant ainsi à un risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (administrés par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta 2 et les diurétiques ont une activité hyperglycémique intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, la posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Le cas échéant, la posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données pré-cliniques ou cliniques disponibles concernant l'utilisation d'AVANDAMET chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

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

Par conséquent, AVANDAMET ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou en cas de survenue d'une grossesse, le traitement par AVANDAMET devra être arrêté, sauf si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

Chez l'animal, la rosiglitazone ainsi que la metformine ont été détectées dans le lait. On ne sait pas si l'allaitement expose l'enfant au produit.

AVANDAMET ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

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

AVANDAMET n'a aucun effet notable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-après pour chacun des composants d'AVANDAMET. Un effet indésirable est présenté pour l'association fixe seulement s'il n'a pas été observé avec l'un des composants d'AVANDAMET ou s'il est survenu à une fréquence plus élevée que celle mentionnée pour l'un des deux composants.

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous, par système organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquences ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques. Les catégories de fréquences sont celles observées au cours des études cliniques ; elles peuvent ne pas refléter la fréquence des effets indésirables survenant dans l'exercice clinique quotidien. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10.000$ incluant des notifications isolées).

AVANDAMET

Les résultats d'études cliniques en double aveugle confirment que le profil de tolérance de l'administration concomitante de rosiglitazone et de metformine est similaire à celui des effets indésirables cumulés des deux médicaments. Les données avec AVANDAMET sont cohérentes avec ce profil combiné d'effets indésirables.

Données d'études cliniques (ajout d'insuline à un traitement par AVANDAMET)

Dans une seule étude (n=322) où l'insuline a été ajoutée à des patients sous AVANDAMET, aucun nouvel effet indésirable n'a été observé en plus de ceux déjà définis aussi bien pour AVANDAMET que pour les traitements associés avec de la rosiglitazone.

Cependant, le risque d'événements indésirables liés à la rétention hydrique et à l'hypoglycémie est augmenté quand AVANDAMET est utilisé en association avec l'insuline.

Rosiglitazone

Données d'études cliniques

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous par système-organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquence ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques.

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

Tableau 1 : Fréquences des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques de la rosiglitazone

Effet indésirable	Fréquence de l'effet indésirable selon le traitement administré		
	Rosiglitazone en monothérapie	Rosiglitazone associée à la metformine	Rosiglitazone associée à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
Affections hématologiques et du système lymphatique			
anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
granulocytopenie			Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
hypercholestérolémie ¹	Fréquent	Fréquent	Fréquent
hypertriglycéridémie	Fréquent		
hyperlipémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
prise de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
augmentation de l'appétit	Fréquent		
hypoglycémie		Fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux			
sensations vertigineuses*		Fréquent	
céphalées *			Fréquent
Affections cardiaques			
insuffisance cardiaque ²		Fréquent	Fréquent
Ischémie cardiaque ³	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
constipation	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
fractures osseuses ⁴	Fréquent	Fréquent	
myalgie*			Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
oedèmes	Fréquent	Fréquent	Très fréquent

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

¹ Une hypercholestérolémie a été rapportée jusqu'à chez 5,3 % des patients traités par rosiglitazone (monothérapie, bithérapie ou trithérapie orale). L'augmentation du cholestérol total a comporté une augmentation des fractions LDLc et HDLc, mais le rapport cholestérol total/ HDLc est resté stable ou s'est amélioré dans les études à long terme. Au total, ces effets ont été généralement légers à modérés et n'ont habituellement pas nécessité l'arrêt du traitement.

² Une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été observée quand la rosiglitazone était associée à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant (qu'il s'agisse d'une bithérapie ou d'une trithérapie) ; cette augmentation étant plus élevée avec une posologie de 8 mg de rosiglitazone qu'avec une posologie de 4 mg de rosiglitazone (dose totale journalière). L'incidence de l'insuffisance cardiaque en trithérapie orale était de 1.4 % dans la principale étude en double aveugle, comparé à 0,4 % pour l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant. L'incidence de l'insuffisance

cardiaque en association avec l'insuline (la rosiglitazone étant ajoutée à un traitement par insuline déjà en cours) a été de 2,4 %, comparée à l'insuline seule, 1,1 %.

Chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II, une étude randomisée contre placebo d'un an a montré une aggravation ou une possible aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 6,4 % des patients traités par rosiglitazone, contre 3,5 % sous placebo.

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

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

Dans les études cliniques en double aveugle avec la rosiglitazone, l'incidence d'une élévation des ALAT 3 fois supérieure à la borne supérieure de la normale était similaire au placebo (0,2 %) et inférieure à celle observée avec les comparateurs (0,5 % metformine/sulfamides hypoglycémifiants). L'incidence de l'ensemble des effets indésirables concernant les systèmes hépatique et biliaire était <1,5 % quelque soit le groupe de traitement et similaire au placebo.

Données en post commercialisation

En complément des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques, les effets indésirables présentés dans le tableau 2 ont été identifiés après mise sur le marché de la rosiglitazone.

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

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

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

Metformine

Données des études cliniques et post commercialisation

Le tableau 3 présente les effets indésirables par système-organe et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible en Europe.

Tableau 3 : fréquences des effets indésirables de la metformine identifiés dans les essais cliniques et en post commercialisation

Effet indésirable	Fréquence
Affections gastro-intestinales	
symptômes gastrointestinaux ⁶	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
acidose lactique	Très rare
déficit en vitamine B12 ⁷	Très rare
Affections du système nerveux	
goût métallique	Fréquent
Affections hépatobiliaires	
altération de la fonction hépatique	Très rare
hépatite	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
urticaire	Très rare
érythème	Très rare
prurit	Très rare

⁶ Les symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

⁷ Les traitements au long cours avec la metformine ont été associés à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement aboutir à un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (comme par exemple une anémie mégaloblastique).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données disponibles concernant le surdosage avec AVANDAMET.

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

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut conduire à une acidose lactique qui est une situation d'urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

En cas de surdosage, un traitement adapté à l'état clinique du patient doit être instauré. Le traitement le plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse. Néanmoins, la rosiglitazone étant fortement liée aux protéines, elle n'est pas éliminée par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Associations d'antidiabétiques oraux, Code ATC: A10BD03

AVANDAMET associe 2 agents hypoglycémisants aux mécanismes d'action complémentaires qui améliorent le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le maléate de rosiglitazone, de la classe des thiazolidinediones et le chlorhydrate de metformine, de la classe des biguanides. Les thiazolidinediones agissent principalement en réduisant l'insulinorésistance et les biguanides essentiellement en diminuant la production hépatique endogène de glucose.

Rosiglitazone

La rosiglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) et est un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones. Elle réduit la glycémie en réduisant l'insulinorésistance, au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie.

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

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

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

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

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

Une étude clinique randomisée de 24 semaines réalisée chez 197 enfants (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'un diabète de type 2 et traités soit par rosiglitazone jusqu'à 8 mg par jour soit par metformine jusqu'à 2000 mg par jour a montré une diminution statistiquement significative du taux de l'hémoglobine A1c par rapport aux valeurs initiales uniquement dans le groupe metformine.

L'étude n'a pas permis de démontrer la non-infériorité de la rosiglitazone par rapport à la metformine.

Chez l'enfant diabétique de type 2, aucun nouvel effet indésirable n'a été mis en évidence par rapport à l'adulte.

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance à long terme n'est disponible chez l'enfant.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aucune différence dans le nombre d'événements constituant le critère d'évaluation primaire adjudiqué n'a été observé pour la rosiglitazone (321/2220) versus les traitements comparateurs actifs (323/2227) (RR 0,99, IC 0,85-1,16), répondant au critère prédéfini de non infériorité de 1,20 (valeur de p (non infériorité) = 0,02). Les RR et IC pour les principaux critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : décès toutes causes confondues (RR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – décès d'origine cardiovasculaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral) (RR 0,93, IC 0,74-1,15), décès d'origine cardiovasculaire (RR 0,84, IC 0,59-1,18), infarctus aigu du myocarde (RR 1,14, IC 0,80-1,63) et accident vasculaire cérébral (RR 0,72, IC 0,49-1,06). Dans une

sous-analyse à 18 mois, les bithérapies incluant la rosiglitazone étaient non inférieures à l'association sulfamide+metformine pour abaisser le taux de HbA1c. Dans l'analyse finale à 5 ans, sur la période de traitement randomisé, une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,14 % par rapport à la valeur initiale a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec la metformine versus une augmentation de 0,17 % chez les patients traités par un sulfamide en association avec la metformine ($p<0,0001$). Une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,24 % a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec un sulfamide, versus une réduction de l'HbA1c de 0,10 % chez les patients traités par metformine en association avec un sulfamide ($p=0,0083$). Une augmentation significative des insuffisances cardiaques (fatales et non fatales) (RR 2,10, IC 1,35-3,27) et des fractures osseuses (RR 1,57, IC 1,26-1,97) a été observée dans le groupe de traitement avec la rosiglitazone par rapport aux traitements comparateurs actifs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un total de 564 patients sont sortis de l'étude, soit 12,3 % des patients traités par rosiglitazone et 13 % des patients sous traitements comparateurs actifs, ou encore 7,2 % de patients-année perdus de vue pour le suivi des événements cardiovasculaires et 2,0 % de patients-année perdus de vue pour le suivi de la mortalité toutes causes confondues.

Metformine

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hyperglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes:

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse,
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDLc, ainsi que celui des triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul, a montré:

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 patients-année), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 patients-année), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et insuline (40,1 événements pour 1000 patients-année), $p=0,0034$
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 patients-année, régime seul 12,7 événements pour 1000 patients-année ($p=,017$)
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 patients-année, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 patients-année ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et insuline 18,9 événements pour 1000 patients-année ($p=0,021$)
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 patients-année, régime seul 18 événements pour 1000 patients-année ($p=0,01$).

5.3 Propriétés pharmacocinétiques

AVANDAMET

Absorption

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les caractéristiques d'absorption de la rosiglitazone et de la metformine contenus dans le comprimé d'AVANDAMET et celles connues des comprimés de maléate de rosiglitazone et des comprimés de chlorhydrate de metformine pris séparément.

L'administration d'AVANDAMET avec des aliments chez le sujet sain n'entraîne pas de modification de l'aire sous la courbe. Lors d'une administration avec des aliments, la $C_{\max}$ était faiblement diminuée (22 % pour la rosiglitazone et 15 % pour la metformine) et le $t_{\max}$ retardé (environ 1,5 h pour la rosiglitazone et 0,5 h pour la metformine). Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Les informations ci-après concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives d'AVANDAMET.

Rosiglitazone

Absorption

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

L'administration de la rosiglitazone avec les aliments n'entraîne pas de modification de l'exposition totale (aire sous la courbe) bien qu'une faible diminution de la $C_{\max}$ (environ 20-28 %) et un retard du $t_{\max}$ (environ 1,75 h) aient été observés en comparaison avec une administration à jeun. Ces faibles variations ne sont pas cliniquement significatives et la rosiglitazone peut donc être administrée indifféremment à l'occasion ou en dehors des repas. L'absorption de la rosiglitazone n'est pas modifiée par une augmentation du pH gastrique.

Distribution

Chez le volontaire sain, le volume de distribution de la rosiglitazone est d'environ 14 l. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (environ 99,8 %) et n'est pas influencée par la concentration plasmatique ou par l'âge du patient. La liaison aux protéines du principal métabolite (para-hydroxy-sulfate) est très importante (> 99,99 %).

Métabolisme

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

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

Comme la rosiglitazone n'inhibe pas *in vitro* les CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ou 4A de façon significative, il existe une faible probabilité d'interaction avec des substances métabolisées par les enzymes du cytochrome P450. La rosiglitazone entraîne *in vitro* une inhibition modérée du CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) et une faible inhibition du CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (voir rubrique 4.5). Une étude *in vivo* avec la warfarine a montré qu'il n'y a pas d'interaction de la rosiglitazone avec les substrats du CYP2C9.

Elimination

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

Populations particulières

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

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

Enfants et adolescents : les résultats d'une étude de pharmacocinétique de population réalisée chez 96 patients âgés de 10 à 18 ans et pesant entre 35 et 178 kg semblent indiquer que la clairance relative (CL/F) moyenne dans la population pédiatrique était comparable à celle de la population adulte.

Les clairances relatives individuelles (CL/F) dans la population pédiatrique étaient regroupées dans le même intervalle de valeurs que celles de la population adulte.

Dans la population pédiatrique, la clairance relative (CL/F) semblait être indépendante de l'âge, mais augmentait avec le poids.

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

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

Metformine

Absorption

Après une administration par voie orale de metformine, le $t_{\max}$ est atteint en 2,5 h.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine à 500 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24-48 h, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine ($C_{\max}$) n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC et un allongement de 35 min du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La signification clinique de ces modifications n'a pas été établie.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen (V_d) est compris entre 63 et 276 l.

Métabolisme

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 h. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune étude animale n'a été réalisée avec AVANDAMET. Les données présentées ci-après proviennent d'études réalisées soit avec la rosiglitazone seule soit avec la metformine seule.

Rosiglitazone

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

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

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

Metformine

Les données non cliniques, basées sur des études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérogène, et la toxicité sur la reproduction, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé

Carboxyméthylamidon sodique
Hypromellose (E464)
Cellulose microcristalline (E460)
Lactose monohydraté
Povidone (E1201)
Stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PVdC/Aluminum). Boîtes de 28, 56, 112, 336 et 360 comprimés pelliculés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/03/258/001-003
EU/1/03/258/015
EU/1/02/258/019

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

Date de la première autorisation : 20 octobre 2003.

Date du dernier renouvellement : 20 octobre 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 500 mg de chlorhydrate de metformine (correspondant à 390 mg de metformine base).

Excipients :

Chaque comprimé contient du lactose (environ 6 mg)

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés roses pâle marqués "gsk" d'un côté et "2/500" de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AVANDAMET est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale :

- qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule.
- en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par AVANDAMET pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine.

La dose de rosiglitazone pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. La dose maximale recommandée d'AVANDAMET est de 8 mg de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine par jour.

La dose quotidienne totale d'AVANDAMET doit être administrée en deux doses fractionnées.

Une adaptation de la dose de rosiglitazone (en association à la dose optimale de metformine) pourra être envisagée avant de passer à AVANDAMET.

La substitution directe de la metformine en monothérapie par AVANDAMET pourra être envisagée en fonction de la situation clinique.

La prise d'AVANDAMET au cours ou en fin de repas peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise de metformine.

Trithérapie orale (rosiglitazone, metformine et un sulfamide hypoglycémiant) (voir rubrique 4.4)

- Patients sous metformine et sulfamide hypoglycémiant : quand cela est approprié AVANDAMET peut être initié à 4 mg/jour de rosiglitazone avec la dose correspondante de metformine déjà prise. Une augmentation de posologie de la rosiglitazone à 8 mg/jour devra être décidée avec prudence après une évaluation clinique soigneuse du risque pour le patient de développer un effet indésirable à type de rétention hydrique (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Patients sous trithérapie orale : quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer les doses de rosiglitazone et de metformine déjà prises.

Quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer l'utilisation concomitante de la rosiglitazone et de la metformine dans une bi ou une trithérapie orale existante pour simplifier le traitement.

Sujet âgé

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein et compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire chez le sujet âgé traité par AVANDAMET (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisant rénal

AVANDAMET ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfant et adolescent

En l'absence de données disponibles d'efficacité et de tolérance chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, l'utilisation d'AVANDAMET n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

L'administration d'AVANDAMET est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à la rosiglitazone, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients du comprimé
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (New York Heart Association (NYHA) classe I à IV)
- un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST (voir section 4.4)
- une maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire
 - infarctus du myocarde récent
 - choc
- une insuffisance hépatique
- une intoxication alcoolique aiguë, un alcoolisme (voir rubrique 4.4)
- une acido-cétose diabétique ou un pré-coma diabétique
- une insuffisance rénale ou une altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubrique 4.4)
- une affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale, telle que:
 - déshydratation
 - infection grave
 - choc
 - administration intra-vasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4)
- en cas d'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave qui peut survenir en cas

d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).

Fonction rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la créatinine sérique doit être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

Les thiazolidinediones peuvent provoquer une rétention hydrique qui aggrave ou accélère parfois des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. La rosiglitazone peut provoquer une rétention hydrique dose-dépendante susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution d'une insuffisance cardiaque. La contribution possible de la rétention hydrique à la survenue d'une prise de poids devra être évaluée au cas par cas car une prise de poids rapide et importante, liée à la rétention hydrique, a été très rarement rapportée. Chez tous les patients, en particulier ceux prenant également de l'insuline mais aussi ceux traités par sulfamide hypoglycémiant, ainsi que les patients à risque d'insuffisance cardiaque, il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'effets indésirables liés à une rétention hydrique, dont la prise de poids et l'insuffisance cardiaque. AVANDAMET doit être arrêté si une dégradation clinique de l'état cardiaque survient.

L'utilisation d'AVANDAMET en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être associée à une augmentation du risque de rétention hydrique et d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.8). Avant d'initier AVANDAMET en association à un sulfamide hypoglycémiant, la possibilité d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Une surveillance accrue du patient est recommandée si AVANDAMET est utilisé en particulier en association avec l'insuline mais aussi avec un sulfamide hypoglycémiant.

Une insuffisance cardiaque a été également plus fréquemment rapportée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ; des œdèmes et une insuffisance cardiaque ont également été plus fréquemment rapportés chez les patients âgés et chez les patients ayant une insuffisance rénale moyenne à modérée. La prudence s'impose chez les patients de plus de 75 ans compte tenu de l'expérience limitée dans cette population. Les AINS, l'insuline et la rosiglitazone pouvant tous entraîner des rétentions hydriques, leur administration concomitante peut accroître le risque d'œdème.

Association avec l'insuline

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

Ischémie myocardique

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

Syndrome coronarien aigu (SCA)

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

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés pendant la période de commercialisation (voir rubrique 4.8). L'expérience clinique de l'administration de rosiglitazone chez des patients ayant des enzymes hépatiques élevées ($\text{ALAT} > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) est limitée. C'est pourquoi, un dosage des enzymes hépatiques devra être pratiqué avant l'instauration du traitement par AVANDAMET chez tous les patients, puis périodiquement après instauration du traitement en fonction de l'état clinique du patient. Un traitement par AVANDAMET ne devra pas être instauré chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées ($\text{ALAT} > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) ou présentant tout autre signe d'une affection hépatique. Si le taux d'ALAT est augmenté (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) sous traitement, un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement devra être arrêté. Lorsqu'un patient a des symptômes suggérant un trouble hépatique (nausées d'origine inexpliquée, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, perte d'appétit et/ou urines foncées), les enzymes hépatiques devront être contrôlées. Dans l'attente des résultats, la décision de maintenir le patient sous traitement par AVANDAMET reposera sur l'évaluation clinique. En cas d'ictère, le traitement devra être arrêté.

Affections oculaires

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

Prise de poids

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

Anémie

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

Hypoglycémie

Les patients traités par AVANDAMET en association avec un sulfamide ou de l'insuline peuvent présenter un risque d'hypoglycémie dose-dépendante. Une surveillance accrue du patient et une diminution de la dose du produit co-administré peuvent être nécessaires.

Intervention chirurgicale

AVANDAMET contenant du chlorhydrate de metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale et ne doit, en règle générale, être repris que 48 heures après l'intervention.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, en raison de la présence de metformine, AVANDAMET doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

Troubles osseux

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

Autres précautions

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

AVANDAMET doit être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2C8 (tel que le gemfibrozil) ou des inducteurs du CYP2C8 (telle que la rifampicine) en raison de leurs effets sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone (voir rubrique 4.5). AVANDAMET doit également être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante avec des médicaments cationiques éliminés par sécrétion rénale tubulaire (par exemple la cimétidine) en raison de leurs effets sur la pharmacocinétique de la metformine (voir rubrique 4.5). Un contrôle strict de la glycémie devra être instauré. Une adaptation de la posologie de l'AVANDAMET aux posologies recommandées ou une modification du traitement antidiabétique doivent être envisagées.

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.

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

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

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée avec AVANDAMET. Néanmoins, l'utilisation concomitante des deux substances actives lors des essais cliniques et de façon courante, en pratique clinique, n'a pas mis en évidence d'interaction inattendue. Les informations mentionnées ci-après concernent les interactions connues avec chacune des substances actives (rosiglitazone et metformine).

En raison de la présence de metformine dans AVANDAMET, il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, de dénutrition, ou d'insuffisance hépatique) (voir rubrique 4.4). Il faut donc éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Les médicaments cationiques éliminés par sécrétion rénale tubulaire (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine par compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire rénaux. Une étude réalisée chez 7 volontaires sains a montré que l'administration de 400 mg de cimétidine 2 fois par jour augmentait l'exposition systémique en metformine (AUC) de 50 % et la C_{max} de 81 %. De ce fait, en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale, une surveillance stricte de la glycémie, un ajustement de la posologie voire une modification du traitement antidiabétique oral devront être envisagés (voir rubrique 4.4).

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

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

Lors de l'administration concomitante de rosiglitazone et de rifampicine (un inducteur du CYP2C8), les concentrations plasmatiques de rosiglitazone ont été diminuées de 66 %. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) puissent modifier l'exposition à la rosiglitazone. Une augmentation de la dose de rosiglitazone peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Il n'est pas attendu d'interactions cliniquement significatives avec des substrats ou des inhibiteurs du CYP2C9.

L'administration concomitante d'autres antidiabétiques oraux comme le glibenclamide et l'acarbose n'entraîne pas d'interactions pharmacocinétiques significatives avec la rosiglitazone.

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

L'injection intra-vasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, provoquant une accumulation de metformine et exposant ainsi à un risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (administrés par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta 2 et les diurétiques ont une activité hyperglycémique intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, la posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Le cas échéant, la posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données pré-cliniques ou cliniques disponibles concernant l'utilisation d'AVANDAMET chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

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

Par conséquent, AVANDAMET ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou en cas de survenue d'une grossesse, le traitement par AVANDAMET devra être arrêté, sauf si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

Chez l'animal, la rosiglitazone ainsi que la metformine ont été détectées dans le lait. On ne sait pas si l'allaitement expose l'enfant au produit.

AVANDAMET ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

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

AVANDAMET n'a aucun effet notable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-après pour chacun des composants d'AVANDAMET. Un effet indésirable est présenté pour l'association fixe seulement s'il n'a pas été observé avec l'un des composants d'AVANDAMET ou s'il est survenu à une fréquence plus élevée que celle mentionnée pour l'un des deux composants.

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous, par système organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquences ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques. Les catégories de fréquences sont celles observées au cours des études cliniques ; elles peuvent ne pas refléter la fréquence des effets indésirables survenant dans l'exercice clinique quotidien. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10.000$ incluant des notifications isolées).

AVANDAMET

Les résultats d'études cliniques en double aveugle confirment que le profil de tolérance de l'administration concomitante de rosiglitazone et de metformine est similaire à celui des effets indésirables cumulés des deux médicaments. Les données avec AVANDAMET sont cohérentes avec ce profil combiné d'effets indésirables.

Données d'études cliniques (ajout d'insuline à un traitement par AVANDAMET)

Dans une seule étude (n=322) où l'insuline a été ajoutée à des patients sous AVANDAMET, aucun nouvel effet indésirable n'a été observé en plus de ceux déjà définis aussi bien pour AVANDAMET que pour les traitements associés avec de la rosiglitazone.

Cependant, le risque d'événements indésirables liés à la rétention hydrique et à l'hypoglycémie est augmenté quand AVANDAMET est utilisé en association avec l'insuline.

Rosiglitazone

Données d'études cliniques

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous par système-organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquence ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques.

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

Tableau 1 : Fréquences des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques de la rosiglitazone

Effet indésirable	Fréquence de l'effet indésirable selon le traitement administré		
	Rosiglitazone en monothérapie	Rosiglitazone associée à la metformine	Rosiglitazone associée à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
Affections hématologiques et du système lymphatique			
anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
granulocytopenie			Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
hypercholestérolémie ¹	Fréquent	Fréquent	Fréquent
hypertriglycéridémie	Fréquent		
hyperlipémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
prise de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
augmentation de l'appétit	Fréquent		
hypoglycémie		Fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux			
sensations vertigineuses*		Fréquent	
céphalées *			Fréquent
Affections cardiaques			
insuffisance cardiaque ²		Fréquent	Fréquent
Ischémie cardiaque ³	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
constipation	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
fractures osseuses ⁴	Fréquent	Fréquent	
myalgie*			Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
oedèmes	Fréquent	Fréquent	Très fréquent

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

¹ Une hypercholestérolémie a été rapportée jusqu'à chez 5,3 % des patients traités par rosiglitazone (monothérapie, bithérapie ou trithérapie orale). L'augmentation du cholestérol total a comporté une augmentation des fractions LDLc et HDLc, mais le rapport cholestérol total/ HDLc est resté stable ou s'est amélioré dans les études à long terme. Au total, ces effets ont été généralement légers à modérés et n'ont habituellement pas nécessité l'arrêt du traitement.

² Une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été observée quand la rosiglitazone était associée à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant (qu'il s'agisse d'une bithérapie ou d'une trithérapie) ; cette augmentation étant plus élevée avec une posologie de 8 mg de rosiglitazone qu'avec une posologie de 4 mg de rosiglitazone (dose totale journalière). L'incidence de l'insuffisance cardiaque en trithérapie orale était de 1.4 % dans la principale étude en double aveugle, comparé à 0,4 % pour l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant. L'incidence de l'insuffisance

cardiaque en association avec l'insuline (la rosiglitazone étant ajoutée à un traitement par insuline déjà en cours) a été de 2,4 %, comparée à l'insuline seule, 1,1 %.

Chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II, une étude randomisée contre placebo d'un an a montré une aggravation ou une possible aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 6,4 % des patients traités par rosiglitazone, contre 3,5 % sous placebo.

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

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

Dans les études cliniques en double aveugle avec la rosiglitazone, l'incidence d'une élévation des ALAT 3 fois supérieure à la borne supérieure de la normale était similaire au placebo (0,2 %) et inférieure à celle observée avec les comparateurs (0,5 % metformine/sulfamides hypoglycémifiants). L'incidence de l'ensemble des effets indésirables concernant les systèmes hépatique et biliaire était <1,5 % quelque soit le groupe de traitement et similaire au placebo.

Données en post commercialisation

En complément des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques, les effets indésirables présentés dans le tableau 2 ont été identifiés après mise sur le marché de la rosiglitazone.

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

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

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

Metformine

Données des études cliniques et post commercialisation

Le tableau 3 présente les effets indésirables par système-organe et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible en Europe.

Tableau 3 : fréquences des effets indésirables de la metformine identifiés dans les essais cliniques et en post commercialisation

Effet indésirable	Fréquence
Affections gastro-intestinales	
symptômes gastrointestinaux ⁶	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
acidose lactique	Très rare
déficit en vitamine B12 ⁷	Très rare
Affections du système nerveux	
goût métallique	Fréquent
Affections hépatobiliaires	
altération de la fonction hépatique	Très rare
hépatite	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
urticaire	Très rare
érythème	Très rare
prurit	Très rare

⁶ Les symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

⁷ Les traitements au long cours avec la metformine ont été associés à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement aboutir à un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (comme par exemple une anémie mégaloblastique).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données disponibles concernant le surdosage avec AVANDAMET.

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

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut conduire à une acidose lactique qui est une situation d'urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

En cas de surdosage, un traitement adapté à l'état clinique du patient doit être instauré. Le traitement le plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse. Néanmoins, la rosiglitazone étant fortement liée aux protéines, elle n'est pas éliminée par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Associations d'antidiabétiques oraux, Code ATC: A10BD03

AVANDAMET associe 2 agents hypoglycémisants aux mécanismes d'action complémentaires qui améliorent le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le maléate de rosiglitazone, de la classe des thiazolidinediones et le chlorhydrate de metformine, de la classe des biguanides. Les thiazolidinediones agissent principalement en réduisant l'insulinorésistance et les biguanides essentiellement en diminuant la production hépatique endogène de glucose.

Rosiglitazone

La rosiglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) et est un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones. Elle réduit la glycémie en réduisant l'insulinorésistance, au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie.

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

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

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

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

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

Une étude clinique randomisée de 24 semaines réalisée chez 197 enfants (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'un diabète de type 2 et traités soit par rosiglitazone jusqu'à 8 mg par jour soit par metformine jusqu'à 2000 mg par jour a montré une diminution statistiquement significative du taux de l'hémoglobine A1c par rapport aux valeurs initiales uniquement dans le groupe metformine.

L'étude n'a pas permis de démontrer la non-infériorité de la rosiglitazone par rapport à la metformine.

Chez l'enfant diabétique de type 2, aucun nouvel effet indésirable n'a été mis en évidence par rapport à l'adulte.

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance à long terme n'est disponible chez l'enfant.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aucune différence dans le nombre d'événements constituant le critère d'évaluation primaire adjudiqué n'a été observé pour la rosiglitazone (321/2220) versus les traitements comparateurs actifs (323/2227) (RR 0,99, IC 0,85-1,16), répondant au critère prédéfini de non infériorité de 1,20 (valeur de p (non infériorité) = 0,02). Les RR et IC pour les principaux critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : décès toutes causes confondues (RR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – décès d'origine cardiovasculaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral) (RR 0,93, IC 0,74-1,15), décès d'origine cardiovasculaire (RR 0,84, IC 0,59-1,18), infarctus aigu du myocarde (RR 1,14, IC 0,80-1,63) et accident vasculaire cérébral (RR 0,72, IC 0,49-1,06). Dans une sous-analyse à 18 mois, les bithérapies incluant la rosiglitazone étaient non inférieures à l'association

sulfamide+metformine pour abaisser le taux de HbA1c. Dans l'analyse finale à 5 ans, sur la période de traitement randomisé, une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,14 % par rapport à la valeur initiale a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec la metformine versus une augmentation de 0,17 % chez les patients traités par un sulfamide en association avec la metformine ($p<0,0001$). Une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,24 % a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec un sulfamide, versus une réduction de l'HbA1c de 0,10 % chez les patients traités par metformine en association avec un sulfamide ($p=0,0083$). Une augmentation significative des insuffisances cardiaques (fatales et non fatales) (RR 2,10, IC 1,35-3,27) et des fractures osseuses (RR 1,57, IC 1,26-1,97) a été observée dans le groupe de traitement avec la rosiglitazone par rapport aux traitements comparateurs actifs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un total de 564 patients sont sortis de l'étude, soit 12,3 % des patients traités par rosiglitazone et 13 % des patients sous traitements comparateurs actifs, ou encore 7,2 % de patients-année perdus de vue pour le suivi des événements cardiovasculaires et 2,0 % de patients-année perdus de vue pour le suivi de la mortalité toutes causes confondues.

Metformine

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes:

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse,
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDLc, ainsi que celui des triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul, a montré:

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 patients-année), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 patients-année), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et insuline (40,1 événements pour 1000 patients-année), $p=0,0034$
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 patients-année, régime seul 12,7 événements pour 1000 patients-année ($p=,017$)
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 patients-année, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 patients-année ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et insuline 18,9 événements pour 1000 patients-année ($p=0,021$)
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 patients-année, régime seul 18 événements pour 1000 patients-année ($p=0,01$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

AVANDAMET

Absorption

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les caractéristiques d'absorption de la rosiglitazone et de la metformine contenus dans le comprimé d'AVANDAMET et celles connues des comprimés de maléate de rosiglitazone et des comprimés de chlorhydrate de metformine pris séparément.

L'administration d'AVANDAMET avec des aliments chez le sujet sain n'entraîne pas de modification de l'aire sous la courbe. Lors d'une administration avec des aliments, la $C_{\max}$ était faiblement diminuée (22 % pour la rosiglitazone et 15 % pour la metformine) et le $t_{\max}$ retardé (environ 1,5 h pour la rosiglitazone et 0,5 h pour la metformine). Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Les informations ci-après concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives d'AVANDAMET.

Rosiglitazone

Absorption

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

L'administration de la rosiglitazone avec les aliments n'entraîne pas de modification de l'exposition totale (aire sous la courbe) bien qu'une faible diminution de la $C_{\max}$ (environ 20-28 %) et un retard du $t_{\max}$ (environ 1,75 h) aient été observés en comparaison avec une administration à jeun. Ces faibles variations ne sont pas cliniquement significatives et la rosiglitazone peut donc être administrée indifféremment à l'occasion ou en dehors des repas. L'absorption de la rosiglitazone n'est pas modifiée par une augmentation du pH gastrique.

Distribution

Chez le volontaire sain, le volume de distribution de la rosiglitazone est d'environ 14 l. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (environ 99,8 %) et n'est pas influencée par la concentration plasmatique ou par l'âge du patient. La liaison aux protéines du principal métabolite (para-hydroxy-sulfate) est très importante (> 99,99 %).

Métabolisme

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

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

Comme la rosiglitazone n'inhibe pas *in vitro* les CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ou 4A de façon significative, il existe une faible probabilité d'interaction avec des substances métabolisées par les enzymes du cytochrome P450. La rosiglitazone entraîne *in vitro* une inhibition modérée du CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) et une faible inhibition du CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (voir rubrique 4.5). Une étude *in vivo* avec la warfarine a montré qu'il n'y a pas d'interaction de la rosiglitazone avec les substrats du CYP2C9.

Elimination

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

Populations particulières

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

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

Enfants et adolescents : les résultats d'une étude de pharmacocinétique de population réalisée chez 96 patients âgés de 10 à 18 ans et pesant entre 35 et 178 kg semblent indiquer que la clairance relative (CL/F) moyenne dans la population pédiatrique était comparable à celle de la population adulte.

Les clairances relatives individuelles (CL/F) dans la population pédiatrique étaient regroupées dans le même intervalle de valeurs que celles de la population adulte.

Dans la population pédiatrique, la clairance relative (CL/F) semblait être indépendante de l'âge, mais augmentait avec le poids.

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

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

Metformine

Absorption

Après une administration par voie orale de metformine, le t_{max} est atteint en 2,5 h.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine à 500 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24-48 h, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC et un allongement de 35 min du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La signification clinique de ces modifications n'a pas été établie.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen (V_d) est compris entre 63 et 276 l.

Métabolisme

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 h. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune étude animale n'a été réalisée avec AVANDAMET. Les données présentées ci-après proviennent d'études réalisées soit avec la rosiglitazone seule soit avec la metformine seule.

Rosiglitazone

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

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

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

Metformine

Les données non cliniques, basées sur des études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérogène, et la toxicité sur la reproduction, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé

Carboxyméthylamidon sodique
Hypromellose (E464)

Cellulose microcristalline (E460)
Lactose monohydraté
Povidone (E1201)
Stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Oxyde de fer rouge (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PVdC/Aluminum). Boîtes de 28, 56, 112, 336 et 360 comprimés pelliculés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/03/258/004-006
EU/1/03/258/016
EU/1/03/258/020

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

Date de la première autorisation : 20 octobre 2003.
Date du dernier renouvellement : 20 octobre 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 1 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine (correspondant à 780 mg de metformine base).

Excipients :

Chaque comprimé contient du lactose (environ 6 mg)

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés jaunes marqués "gsk" d'un côté et "2/1000" de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AVANDAMET est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale :

- qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule.
- en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

AVANDAMET est disponible en dosages adaptés aux différentes posologies.

Le traitement par AVANDAMET pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine.

La dose de rosiglitazone pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. La dose maximale recommandée d'AVANDAMET est de 8 mg de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine par jour.

Une adaptation de la dose de rosiglitazone (en association à la dose optimale de metformine) pourra être envisagée avant de passer à AVANDAMET.

La substitution directe de la metformine en monothérapie par AVANDAMET pourra être envisagée en fonction de la situation clinique.

La prise d'AVANDAMET au cours ou en fin de repas peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise de metformine.

Trithérapie orale (rosiglitazone, metformine et un sulfamide hypoglycémiant) (voir rubrique 4.4)

- Patients sous metformine et sulfamide hypoglycémiant : quand cela est approprié AVANDAMET peut être initié à 4 mg/jour de rosiglitazone avec la dose correspondante de metformine déjà prise. Une augmentation de posologie de la rosiglitazone à 8 mg/jour devra être décidée avec prudence après une évaluation clinique soigneuse du risque pour le patient de développer un effet indésirable à type de rétention hydrique (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Patients sous trithérapie orale : quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer les doses de rosiglitazone et de metformine déjà prises.

Quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer l'utilisation concomitante de la rosiglitazone et de la metformine dans une bi ou une trithérapie orale existante pour simplifier le traitement.

Sujet âgé

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein et compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire chez le sujet âgé traité par AVANDAMET (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisant rénal

AVANDAMET ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfant et adolescent

En l'absence de données disponibles d'efficacité et de tolérance chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, l'utilisation d'AVANDAMET n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

L'administration d'AVANDAMET est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à la rosiglitazone, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients du comprimé
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (New York Heart Association (NYHA) classe I à IV)
- un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST (voir section 4.4)
- une maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire
 - infarctus du myocarde récent
 - choc
- une insuffisance hépatique
- une intoxication alcoolique aiguë, un alcoolisme (voir rubrique 4.4)
- une acido-cétose diabétique ou un pré-coma diabétique
- une insuffisance rénale ou une altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubrique 4.4)
- une affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale, telle que:
 - déshydratation
 - infection grave
 - choc
 - administration intra-vasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4)
- en cas d'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).

Fonction rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la créatinine sérique doit être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

Les thiazolidinediones peuvent provoquer une rétention hydrique qui aggrave ou accélère parfois des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. La rosiglitazone peut provoquer une rétention hydrique dose-dépendante susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution d'une insuffisance cardiaque. La contribution possible de la rétention hydrique à la survenue d'une prise de poids devra être évaluée au cas par cas car une prise de poids rapide et importante, liée à la rétention hydrique, a été très rarement rapportée. Chez tous les patients, en particulier ceux prenant également de l'insuline mais aussi ceux traités par sulfamide hypoglycémiant, ainsi que les patients à risque d'insuffisance cardiaque, il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'effets indésirables liés à une rétention hydrique, dont la prise de poids et l'insuffisance cardiaque. AVANDAMET doit être arrêté si une dégradation clinique de l'état cardiaque survient.

L'utilisation d'AVANDAMET en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être associée à une augmentation du risque de rétention hydrique et d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.8). Avant d'initier AVANDAMET en association à un sulfamide hypoglycémiant, la possibilité d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Une surveillance accrue du patient est recommandée si AVANDAMET est utilisé en particulier en association avec l'insuline mais aussi avec un sulfamide hypoglycémiant.

Une insuffisance cardiaque a été également plus fréquemment rapportée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ; des œdèmes et une insuffisance cardiaque ont également été plus fréquemment rapportés chez les patients âgés et chez les patients ayant une insuffisance rénale moyenne à modérée. La prudence s'impose chez les patients de plus de 75 ans compte tenu de l'expérience limitée dans cette population. Les AINS, l'insuline et la rosiglitazone pouvant tous entraîner des rétentions hydriques, leur administration concomitante peut accroître le risque d'œdème.

Association avec l'insuline

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

Ischémie myocardique

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

Syndrome coronarien aigu (SCA)

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

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés pendant la période de commercialisation (voir rubrique 4.8). L'expérience clinique de l'administration de rosiglitazone chez des patients ayant des enzymes hépatiques élevées ($ALAT > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) est limitée. C'est pourquoi, un dosage des enzymes hépatiques devra être pratiqué avant l'instauration du traitement par AVANDAMET chez tous les patients, puis périodiquement après instauration du traitement en fonction de l'état clinique du patient. Un traitement par AVANDAMET ne devra pas être instauré chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées ($ALAT > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) ou présentant tout autre signe d'une affection hépatique. Si le taux d'ALAT est augmenté (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) sous traitement, un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement devra être arrêté. Lorsqu'un patient a des symptômes suggérant un trouble hépatique (nausées d'origine inexpliquée, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, perte d'appétit et/ou urines foncées), les enzymes hépatiques devront être contrôlées. Dans l'attente des résultats, la décision de maintenir le patient sous traitement par AVANDAMET reposera sur l'évaluation clinique. En cas d'ictère, le traitement devra être arrêté.

Affections oculaires

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

Prise de poids

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

Anémie

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

Hypoglycémie

Les patients traités par AVANDAMET en association avec un sulfamide ou de l'insuline peuvent présenter un risque d'hypoglycémie dose-dépendante. Une surveillance accrue du patient et une diminution de la dose du produit co-administré peuvent être nécessaires.

Intervention chirurgicale

AVANDAMET contenant du chlorhydrate de metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale et ne doit, en règle générale, être repris que 48 heures après l'intervention.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, en raison de la présence de metformine, AVANDAMET doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

Troubles osseux

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

Autres précautions

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

AVANDAMET doit être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2C8 (tel que le gemfibrozil) ou des inducteurs du CYP2C8 (telle que la rifampicine) en raison de leurs effets sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone (voir rubrique 4.5). AVANDAMET doit également être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante avec des médicaments cationiques éliminés par sécrétion rénale tubulaire (par exemple la cimétidine) en raison de leurs effets sur la pharmacocinétique de la metformine (voir rubrique 4.5). Un contrôle strict de la glycémie devra être instauré. Une adaptation de la posologie de l'AVANDAMET aux posologies recommandées ou une modification du traitement antidiabétique doivent être envisagées.

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.

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

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

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée avec AVANDAMET. Néanmoins, l'utilisation concomitante des deux substances actives lors des essais cliniques et de façon courante, en pratique clinique, n'a pas mis en évidence d'interaction inattendue. Les informations mentionnées ci-après concernent les interactions connues avec chacune des substances actives (rosiglitazone et metformine).

En raison de la présence de metformine dans AVANDAMET, il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, de dénutrition, ou d'insuffisance hépatique) (voir rubrique 4.4). Il faut donc éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Les médicaments cationiques éliminés par sécrétion rénale tubulaire (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine par compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire rénaux. Une étude réalisée chez 7 volontaires sains a montré que l'administration de 400 mg de cimétidine 2 fois par jour augmentait l'exposition systémique en metformine (AUC) de 50 % et la C_{max} de 81 %. De ce fait, en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale, une surveillance stricte de la glycémie, un ajustement de la posologie voire une modification du traitement antidiabétique oral devront être envisagés (voir rubrique 4.4).

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

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

Lors de l'administration concomitante de rosiglitazone et de rifampicine (un inducteur du CYP2C8), les concentrations plasmatiques de rosiglitazone ont été diminuées de 66 %. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) puissent modifier l'exposition à la rosiglitazone. Une augmentation de la dose de rosiglitazone peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Il n'est pas attendu d'interactions cliniquement significatives avec des substrats ou des inhibiteurs du CYP2C9.

L'administration concomitante d'autres antidiabétiques oraux comme le glibenclamide et l'acarbose n'entraîne pas d'interactions pharmacocinétiques significatives avec la rosiglitazone.

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

L'injection intra-vasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, provoquant une accumulation de metformine et exposant ainsi à un risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (administrés par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta 2 et les diurétiques ont une activité hyperglycémique intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, la posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Le cas échéant, la posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données pré-cliniques ou cliniques disponibles concernant l'utilisation d'AVANDAMET chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

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

Par conséquent, AVANDAMET ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou en cas de survenue d'une grossesse, le traitement par AVANDAMET devra être arrêté, sauf si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

Chez l'animal, la rosiglitazone ainsi que la metformine ont été détectées dans le lait. On ne sait pas si l'allaitement expose l'enfant au produit.

AVANDAMET ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

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

AVANDAMET n'a aucun effet notable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-après pour chacun des composants d'AVANDAMET. Un effet indésirable est présenté pour l'association fixe seulement s'il n'a pas été observé avec l'un des composants d'AVANDAMET ou s'il est survenu à une fréquence plus élevée que celle mentionnée pour l'un des deux composants.

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous, par système organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquences ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques. Les catégories de fréquences sont celles observées au cours des études cliniques ; elles peuvent ne pas refléter la fréquence des effets indésirables survenant dans l'exercice clinique quotidien. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10.000$ incluant des notifications isolées).

AVANDAMET

Les résultats d'études cliniques en double aveugle confirment que le profil de tolérance de l'administration concomitante de rosiglitazone et de metformine est similaire à celui des effets indésirables cumulés des deux médicaments. Les données avec AVANDAMET sont cohérentes avec ce profil combiné d'effets indésirables.

Données d'études cliniques (ajout d'insuline à un traitement par AVANDAMET)

Dans une seule étude (n=322) où l'insuline a été ajoutée à des patients sous AVANDAMET, aucun nouvel effet indésirable n'a été observé en plus de ceux déjà définis aussi bien pour AVANDAMET que pour les traitements associés avec de la rosiglitazone.

Cependant, le risque d'événements indésirables liés à la rétention hydrique et à l'hypoglycémie est augmenté quand AVANDAMET est utilisé en association avec l'insuline.

Rosiglitazone

Données d'études cliniques

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous par système-organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquence ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques.

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

Tableau 1 : Fréquences des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques de la rosiglitazone

Effet indésirable	Fréquence de l'effet indésirable selon le traitement administré		
	Rosiglitazone en monothérapie	Rosiglitazone associée à la metformine	Rosiglitazone associée à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
Affections hématologiques et du système lymphatique			
anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
granulocytopenie			Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
hypercholestérolémie ¹	Fréquent	Fréquent	Fréquent
hypertriglycéridémie	Fréquent		
hyperlipémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
prise de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
augmentation de l'appétit	Fréquent		
hypoglycémie		Fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux			
sensations vertigineuses*		Fréquent	
céphalées *			Fréquent
Affections cardiaques			
insuffisance cardiaque ²		Fréquent	Fréquent
Ischémie cardiaque ³	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
constipation	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
fractures osseuses ⁴	Fréquent	Fréquent	
myalgie*			Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
oedèmes	Fréquent	Fréquent	Très fréquent

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

¹ Une hypercholestérolémie a été rapportée jusqu'à chez 5,3 % des patients traités par rosiglitazone (monothérapie, bithérapie ou trithérapie orale). L'augmentation du cholestérol total a comporté une augmentation des fractions LDLc et HDLc, mais le rapport cholestérol total/ HDLc est resté stable ou s'est amélioré dans les études à long terme. Au total, ces effets ont été généralement légers à modérés et n'ont habituellement pas nécessité l'arrêt du traitement.

² Une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été observée quand la rosiglitazone était associée à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant (qu'il s'agisse d'une bithérapie ou d'une trithérapie) ; cette augmentation étant plus élevée avec une posologie de 8 mg de rosiglitazone qu'avec une posologie de 4 mg de rosiglitazone (dose totale journalière). L'incidence de l'insuffisance cardiaque en trithérapie orale était de 1.4 % dans la principale étude en double aveugle, comparé à 0,4 % pour l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant. L'incidence de l'insuffisance

cardiaque en association avec l'insuline (la rosiglitazone étant ajoutée à un traitement par insuline déjà en cours) a été de 2,4 %, comparée à l'insuline seule, 1,1 %.

Chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II, une étude randomisée contre placebo d'un an a montré une aggravation ou une possible aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 6,4 % des patients traités par rosiglitazone, contre 3,5 % sous placebo.

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

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

Dans les études cliniques en double aveugle avec la rosiglitazone, l'incidence d'une élévation des ALAT 3 fois supérieure à la borne supérieure de la normale était similaire au placebo (0,2 %) et inférieure à celle observée avec les comparateurs (0,5 % metformine/sulfamides hypoglycémifiants). L'incidence de l'ensemble des effets indésirables concernant les systèmes hépatique et biliaire était <1,5 % quelque soit le groupe de traitement et similaire au placebo.

Données en post commercialisation

En complément des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques, les effets indésirables présentés dans le tableau 2 ont été identifiés après mise sur le marché de la rosiglitazone.

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

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

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

Metformine

Données des études cliniques et post commercialisation

Le tableau 3 présente les effets indésirables par système-organe et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible en Europe.

Tableau 3 : fréquences des effets indésirables de la metformine identifiés dans les essais cliniques et en post commercialisation

Effet indésirable	Fréquence
Affections gastro-intestinales	
symptômes gastrointestinaux ⁶	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
acidose lactique	Très rare
déficit en vitamine B12 ⁷	Très rare
Affections du système nerveux	
goût métallique	Fréquent
Affections hépatobiliaires	
altération de la fonction hépatique	Très rare
hépatite	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
urticaire	Très rare
érythème	Très rare
prurit	Très rare

⁶ Les symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

⁷ Les traitements au long cours avec la metformine ont été associés à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement aboutir à un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (comme par exemple une anémie mégaloblastique).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données disponibles concernant le surdosage avec AVANDAMET.

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

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut conduire à une acidose lactique qui est une situation d'urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

En cas de surdosage, un traitement adapté à l'état clinique du patient doit être instauré. Le traitement le plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse. Néanmoins, la rosiglitazone étant fortement liée aux protéines, elle n'est pas éliminée par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Associations d'antidiabétiques oraux, Code ATC: A10BD03

AVANDAMET associe 2 agents hypoglycémisants aux mécanismes d'action complémentaires qui améliorent le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le maléate de rosiglitazone, de la classe des thiazolidinediones et le chlorhydrate de metformine, de la classe des biguanides. Les thiazolidinediones agissent principalement en réduisant l'insulinorésistance et les biguanides essentiellement en diminuant la production hépatique endogène de glucose.

Rosiglitazone

La rosiglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) et est un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones. Elle réduit la glycémie en réduisant l'insulinorésistance, au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie.

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

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

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

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

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

Une étude clinique randomisée de 24 semaines réalisée chez 197 enfants (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'un diabète de type 2 et traités soit par rosiglitazone jusqu'à 8 mg par jour soit par metformine jusqu'à 2000 mg par jour a montré une diminution statistiquement significative du taux de l'hémoglobine A1c par rapport aux valeurs initiales uniquement dans le groupe metformine.

L'étude n'a pas permis de démontrer la non-infériorité de la rosiglitazone par rapport à la metformine.

Chez l'enfant diabétique de type 2, aucun nouvel effet indésirable n'a été mis en évidence par rapport à l'adulte.

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance à long terme n'est disponible chez l'enfant.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aucune différence dans le nombre d'événements constituant le critère d'évaluation primaire adjudiqué n'a été observé pour la rosiglitazone (321/2220) versus les traitements comparateurs actifs (323/2227) (RR 0,99, IC 0,85-1,16), répondant au critère prédéfini de non infériorité de 1,20 (valeur de p (non infériorité) = 0,02). Les RR et IC pour les principaux critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : décès toutes causes confondues (RR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – décès d'origine cardiovasculaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral) (RR 0,93, IC 0,74-1,15), décès d'origine cardiovasculaire (RR 0,84, IC 0,59-1,18), infarctus aigu du myocarde (RR 1,14, IC 0,80-1,63) et accident vasculaire cérébral (RR 0,72, IC 0,49-1,06). Dans une

sous-analyse à 18 mois, les bithérapies incluant la rosiglitazone étaient non inférieures à l'association sulfamide+metformine pour abaisser le taux de HbA1c. Dans l'analyse finale à 5 ans, sur la période de traitement randomisé, une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,14 % par rapport à la valeur initiale a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec la metformine versus une augmentation de 0,17 % chez les patients traités par un sulfamide en association avec la metformine ($p<0,0001$). Une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,24 % a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec un sulfamide, versus une réduction de l'HbA1c de 0,10 % chez les patients traités par metformine en association avec un sulfamide ($p=0,0083$). Une augmentation significative des insuffisances cardiaques (fatales et non fatales) (RR 2,10, IC 1,35-3,27) et des fractures osseuses (RR 1,57, IC 1,26-1,97) a été observée dans le groupe de traitement avec la rosiglitazone par rapport aux traitements comparateurs actifs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un total de 564 patients sont sortis de l'étude, soit 12,3 % des patients traités par rosiglitazone et 13 % des patients sous traitements comparateurs actifs, ou encore 7,2 % de patients-année perdus de vue pour le suivi des événements cardiovasculaires et 2,0 % de patients-année perdus de vue pour le suivi de la mortalité toutes causes confondues.

Metformine

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hyperglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes:

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse,
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDLc, ainsi que celui des triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul, a montré:

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 patients-année), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 patients-année), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et insuline (40,1 événements pour 1000 patients-année), $p=0,0034$
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 patients-année, régime seul 12,7 événements pour 1000 patients-année ($p=,017$)
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 patients-année, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 patients-année ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et insuline 18,9 événements pour 1000 patients-année ($p=0,021$)
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 patients-année, régime seul 18 événements pour 1000 patients-année ($p=0,01$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

AVANDAMET

Absorption

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les caractéristiques d'absorption de la rosiglitazone et de la metformine contenus dans le comprimé d'AVANDAMET et celles connues des comprimés de maléate de rosiglitazone et des comprimés de chlorhydrate de metformine pris séparément.

L'administration d'AVANDAMET avec des aliments chez le sujet sain n'entraîne pas de modification de l'aire sous la courbe. Lors d'une administration avec des aliments, la $C_{\max}$ était faiblement diminuée (22 % pour la rosiglitazone et 15 % pour la metformine) et le $t_{\max}$ retardé (environ 1,5 h pour la rosiglitazone et 0,5 h pour la metformine). Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Les informations ci-après concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives d'AVANDAMET.

Rosiglitazone

Absorption

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

L'administration de la rosiglitazone avec les aliments n'entraîne pas de modification de l'exposition totale (aire sous la courbe) bien qu'une faible diminution de la $C_{\max}$ (environ 20-28 %) et un retard du $t_{\max}$ (environ 1,75 h) aient été observés en comparaison avec une administration à jeun. Ces faibles variations ne sont pas cliniquement significatives et la rosiglitazone peut donc être administrée indifféremment à l'occasion ou en dehors des repas. L'absorption de la rosiglitazone n'est pas modifiée par une augmentation du pH gastrique.

Distribution

Chez le volontaire sain, le volume de distribution de la rosiglitazone est d'environ 14 l. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (environ 99,8 %) et n'est pas influencée par la concentration plasmatique ou par l'âge du patient. La liaison aux protéines du principal métabolite (para-hydroxy-sulfate) est très importante (> 99,99 %).

Métabolisme

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

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

Comme la rosiglitazone n'inhibe pas *in vitro* les CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ou 4A de façon significative, il existe une faible probabilité d'interaction avec des substances métabolisées par les enzymes du cytochrome P450. La rosiglitazone entraîne *in vitro* une inhibition modérée du CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) et une faible inhibition du CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (voir rubrique 4.5). Une étude *in vivo* avec la warfarine a montré qu'il n'y a pas d'interaction de la rosiglitazone avec les substrats du CYP2C9.

Elimination

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

Populations particulières

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

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

Enfants et adolescents : les résultats d'une étude de pharmacocinétique de population réalisée chez 96 patients âgés de 10 à 18 ans et pesant entre 35 et 178 kg semblent indiquer que la clairance relative (CL/F) moyenne dans la population pédiatrique était comparable à celle de la population adulte.

Les clairances relatives individuelles (CL/F) dans la population pédiatrique étaient regroupées dans le même intervalle de valeurs que celles de la population adulte.

Dans la population pédiatrique, la clairance relative (CL/F) semblait être indépendante de l'âge, mais augmentait avec le poids.

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

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

Metformine

Absorption

Après une administration par voie orale de metformine, le t_{max} est atteint en 2,5 h.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine à 500 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24-48 h, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC et un allongement de 35 min du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La signification clinique de ces modifications n'a pas été établie.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen (V_d) est compris entre 63 et 276 l.

Métabolisme

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 h. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune étude animale n'a été réalisée avec AVANDAMET. Les données présentées ci-après proviennent d'études réalisées soit avec la rosiglitazone seule soit avec la metformine seule.

Rosiglitazone

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

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

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

Metformine

Les données non cliniques, basées sur des études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérogène, et la toxicité sur la reproduction, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé

Carboxyméthylamidon sodique
Hypromellose (E464)

Cellulose microcristalline (E460)
Lactose monohydraté
Povidone (E1201)
Stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PVdC/Aluminum). Boîtes de 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 et 180 comprimés pelliculés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/03/258/007-009
EU/1/03/258/013
EU/1/03/258/017
EU/1/03/258/021

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

Date de la première autorisation : 20 octobre 2003.
Date du dernier renouvellement : 20 octobre 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate de rosiglitazone) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine (correspondant à 780 mg de metformine base).

Excipients :

Chaque comprimé contient du lactose (environ 23 mg)

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés roses marqués "gsk" d'un côté et "4/1000" de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AVANDAMET est indiqué dans le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en surcharge pondérale :

- qui est insuffisamment équilibré par sa dose maximale tolérée de metformine seule.
- en trithérapie orale avec un sulfamide hypoglycémiant chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant à leur dose maximale tolérée (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

AVANDAMET est disponible en dosages adaptés aux différentes posologies.

Le traitement par AVANDAMET pourra être instauré à la dose de 4 mg par jour de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine .

La dose de rosiglitazone pourra être augmentée à 8 mg par jour, après 8 semaines si un meilleur contrôle glycémique est nécessaire. La dose maximale recommandée d'AVANDAMET est de 8 mg de rosiglitazone plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine par jour .

La dose quotidienne totale d'AVANDAMET doit être administrée en deux doses fractionnées.

Une adaptation de la dose de rosiglitazone (en association à la dose optimale de metformine) pourra être envisagée avant de passer à AVANDAMET.

La substitution directe de la metformine en monothérapie par AVANDAMET pourra être envisagée en fonction de la situation clinique.

La prise d'AVANDAMET au cours ou en fin de repas peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la prise de metformine.

Trithérapie orale (rosiglitazone, metformine et un sulfamide hypoglycémiant) (voir rubrique 4.4)

- Patients sous metformine et sulfamide hypoglycémiant : quand cela est approprié AVANDAMET peut être initié à 4 mg/jour de rosiglitazone avec la dose correspondante de metformine déjà prise. Une augmentation de posologie de la rosiglitazone à 8 mg/jour devra être décidée avec prudence après une évaluation clinique soigneuse du risque pour le patient de développer un effet indésirable à type de rétention hydrique (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Patients sous trithérapie orale : quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer les doses de rosiglitazone et de metformine déjà prises.

Quand cela est approprié, AVANDAMET peut remplacer l'utilisation concomitante de la rosiglitazone et de la metformine dans une bi ou une trithérapie orale existante pour simplifier le traitement.

Sujet âgé

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein et compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire chez le sujet âgé traité par AVANDAMET (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisant rénal

AVANDAMET ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Enfant et adolescent

En l'absence de données disponibles d'efficacité et de tolérance chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, l'utilisation d'AVANDAMET n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

L'administration d'AVANDAMET est contre-indiquée chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue à la rosiglitazone, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients du comprimé
- une insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance cardiaque (New York Heart Association (NYHA) classe I à IV)
- un syndrome coronarien aigu (angor instable, infarctus du myocarde avec ou sans sus-décalage du segment ST (voir section 4.4)
- une maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire
 - infarctus du myocarde récent
 - choc
- une insuffisance hépatique
- une intoxication alcoolique aiguë, un alcoolisme (voir rubrique 4.4)
- une acido-cétose diabétique ou un pré-coma diabétique
- une insuffisance rénale ou une altération de la fonction rénale, par exemple créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme et/ou clairance de la créatinine < 70 ml/min (voir rubrique 4.4)
- une affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale, telle que:
 - déshydratation
 - infection grave
 - choc
 - administration intra-vasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4)
- en cas d'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).

Fonction rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la créatinine sérique doit être contrôlée régulièrement :

- au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque

Les thiazolidinediones peuvent provoquer une rétention hydrique qui aggrave ou accélère parfois des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. La rosiglitazone peut provoquer une rétention hydrique dose-dépendante susceptible d'aggraver ou d'accélérer l'évolution d'une insuffisance cardiaque. La contribution possible de la rétention hydrique à la survenue d'une prise de poids devra être évaluée au cas par cas car une prise de poids rapide et importante, liée à la rétention hydrique, a été très rarement rapportée. Chez tous les patients, en particulier ceux prenant également de l'insuline mais aussi ceux traités par sulfamide hypoglycémiant, ainsi que les patients à risque d'insuffisance cardiaque, il conviendra de rechercher les signes et symptômes d'effets indésirables liés à une rétention hydrique, dont la prise de poids et l'insuffisance cardiaque. AVANDAMET doit être arrêté si une dégradation clinique de l'état cardiaque survient.

L'utilisation d'AVANDAMET en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être associée à une augmentation du risque de rétention hydrique et d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.8). Avant d'initier AVANDAMET en association à un sulfamide hypoglycémiant, la possibilité d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Une surveillance accrue du patient est recommandée si AVANDAMET est utilisé en particulier en association avec l'insuline mais aussi avec un sulfamide hypoglycémiant.

Une insuffisance cardiaque a été également plus fréquemment rapportée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ; des œdèmes et une insuffisance cardiaque ont également été plus fréquemment rapportés chez les patients âgés et chez les patients ayant une insuffisance rénale moyenne à modérée. La prudence s'impose chez les patients de plus de 75 ans compte tenu de l'expérience limitée dans cette population. Les AINS, l'insuline et la rosiglitazone pouvant tous entraîner des rétentions hydriques, leur administration concomitante peut accroître le risque d'œdème.

Association avec l'insuline

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

Ischémie myocardique

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

Syndrome coronarien aigu (SCA)

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

Surveillance de la fonction hépatique

De rares cas de dysfonctionnement hépatocellulaire ont été rapportés pendant la période de commercialisation (voir rubrique 4.8). L'expérience clinique de l'administration de rosiglitazone chez des patients ayant des enzymes hépatiques élevées ($\text{ALAT} > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) est limitée. C'est pourquoi, un dosage des enzymes hépatiques devra être pratiqué avant l'instauration du traitement par AVANDAMET chez tous les patients, puis périodiquement après instauration du traitement en fonction de l'état clinique du patient. Un traitement par AVANDAMET ne devra pas être instauré chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées ($\text{ALAT} > 2,5$ fois la limite supérieure de la normale) ou présentant tout autre signe d'une affection hépatique. Si le taux d'ALAT est augmenté (plus de 3 fois la limite supérieure de la normale) sous traitement, un nouveau contrôle devra être réalisé le plus tôt possible. Si le taux d'ALAT reste à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, le traitement devra être arrêté. Lorsqu'un patient a des symptômes suggérant un trouble hépatique (nausées d'origine inexpliquée, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, perte d'appétit et/ou urines foncées), les enzymes hépatiques devront être contrôlées. Dans l'attente des résultats, la décision de maintenir le patient sous traitement par AVANDAMET reposera sur l'évaluation clinique. En cas d'ictère, le traitement devra être arrêté.

Affections oculaires

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

Prise de poids

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

Anémie

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

Hypoglycémie

Les patients traités par AVANDAMET en association avec un sulfamide ou de l'insuline peuvent présenter un risque d'hypoglycémie dose-dépendante. Une surveillance accrue du patient et une diminution de la dose du produit co-administré peuvent être nécessaires.

Intervention chirurgicale

AVANDAMET contenant du chlorhydrate de metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale et ne doit, en règle générale, être repris que 48 heures après l'intervention.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, en raison de la présence de metformine, AVANDAMET doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

Troubles osseux

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

Autres précautions

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

AVANDAMET doit être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP2C8 (tel que le gemfibrozil) ou des inducteurs du CYP2C8 (telle que la rifampicine) en raison de leurs effets sur la pharmacocinétique de la rosiglitazone (voir rubrique 4.5). AVANDAMET doit également être utilisé avec précaution en cas d'administration concomitante avec des médicaments cationiques éliminés par sécrétion rénale tubulaire (par exemple la cimétidine) en raison de leurs effets sur la pharmacocinétique de la metformine (voir rubrique 4.5). Un contrôle strict de la glycémie devra être instauré. Une adaptation de la posologie de l'AVANDAMET aux posologies recommandées ou une modification du traitement antidiabétique doivent être envisagées.

Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.

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

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

Aucune étude d'interactions n'a été réalisée avec AVANDAMET. Néanmoins, l'utilisation concomitante des deux substances actives lors des essais cliniques et de façon courante, en pratique clinique, n'a pas mis en évidence d'interaction inattendue. Les informations mentionnées ci-après concernent les interactions connues avec chacune des substances actives (rosiglitazone et metformine).

En raison de la présence de metformine dans AVANDAMET, il existe un risque majoré d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (en particulier en cas de jeûne, de dénutrition, ou d'insuffisance hépatique) (voir rubrique 4.4). Il faut donc éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Les médicaments cationiques éliminés par sécrétion rénale tubulaire (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine par compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire rénaux. Une étude réalisée chez 7 volontaires sains a montré que l'administration de 400 mg de cimétidine 2 fois par jour augmentait l'exposition systémique en metformine (AUC) de 50 % et la C_{max} de 81 %. De ce fait, en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale, une surveillance stricte de la glycémie, un ajustement de la posologie voire une modification du traitement antidiabétique oral devront être envisagés (voir rubrique 4.4).

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

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

Lors de l'administration concomitante de rosiglitazone et de rifampicine (un inducteur du CYP2C8), les concentrations plasmatiques de rosiglitazone ont été diminuées de 66 %. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) puissent modifier l'exposition à la rosiglitazone. Une augmentation de la dose de rosiglitazone peut être nécessaire. Une surveillance étroite de la glycémie doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Il n'est pas attendu d'interactions cliniquement significatives avec des substrats ou des inhibiteurs du CYP2C9.

L'administration concomitante d'autres antidiabétiques oraux comme le glibenclamide et l'acarbose n'entraîne pas d'interactions pharmacocinétiques significatives avec la rosiglitazone.

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

L'injection intra-vasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, provoquant une accumulation de metformine et exposant ainsi à un risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (administrés par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta 2 et les diurétiques ont une activité hyperglycémique intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, la posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Le cas échéant, la posologie de l'antidiabétique sera adaptée au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données pré-cliniques ou cliniques disponibles concernant l'utilisation d'AVANDAMET chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

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

Par conséquent, AVANDAMET ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente envisage une grossesse ou en cas de survenue d'une grossesse, le traitement par AVANDAMET devra être arrêté, sauf si le bénéfice attendu pour la mère est plus important que le risque potentiel pour le fœtus.

Chez l'animal, la rosiglitazone ainsi que la metformine ont été détectées dans le lait. On ne sait pas si l'allaitement expose l'enfant au produit.

AVANDAMET ne doit donc pas être utilisé chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.3).

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

AVANDAMET n'a aucun effet notable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-après pour chacun des composants d'AVANDAMET. Un effet indésirable est présenté pour l'association fixe seulement s'il n'a pas été observé avec l'un des composants d'AVANDAMET ou s'il est survenu à une fréquence plus élevée que celle mentionnée pour l'un des deux composants.

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous, par système organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquences ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques. Les catégories de fréquences sont celles observées au cours des études cliniques ; elles peuvent ne pas refléter la fréquence des effets indésirables survenant dans l'exercice clinique quotidien. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10.000$ incluant des notifications isolées).

AVANDAMET

Les résultats d'études cliniques en double aveugle confirment que le profil de tolérance de l'administration concomitante de rosiglitazone et de metformine est similaire à celui des effets indésirables cumulés des deux médicaments. Les données avec AVANDAMET sont cohérentes avec ce profil combiné d'effets indésirables.

Données d'études cliniques (ajout d'insuline à un traitement par AVANDAMET)

Dans une seule étude (n=322) où l'insuline a été ajoutée à des patients sous AVANDAMET, aucun nouvel effet indésirable n'a été observé en plus de ceux déjà définis aussi bien pour AVANDAMET que pour les traitements associés avec de la rosiglitazone.

Cependant, le risque d'événements indésirables liés à la rétention hydrique et à l'hypoglycémie est augmenté quand AVANDAMET est utilisé en association avec l'insuline.

Rosiglitazone

Données d'études cliniques

Les effets indésirables pour chaque traitement sont présentés ci-dessous par système-organe et par fréquence absolue. Pour les effets indésirables dose-dépendants, la catégorie de fréquence indiquée correspond à celle de la plus forte dose de rosiglitazone. Les différentes catégories de fréquence ne tiennent pas compte des autres facteurs tels que les diverses durées d'études, les antécédents des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans les études cliniques.

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

Tableau 1 : Fréquences des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques de la rosiglitazone

Effet indésirable	Fréquence de l'effet indésirable selon le traitement administré		
	Rosiglitazone en monothérapie	Rosiglitazone associée à la metformine	Rosiglitazone associée à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
Affections hématologiques et du système lymphatique			
anémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
granulocytopénie			Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
hypercholestérolémie ¹	Fréquent	Fréquent	Fréquent
hypertriglycéridémie	Fréquent		
hyperlipémie	Fréquent	Fréquent	Fréquent
prise de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
augmentation de l'appétit	Fréquent		
hypoglycémie		Fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux			
sensations vertigineuses*		Fréquent	
céphalées *			Fréquent
Affections cardiaques			
insuffisance cardiaque ²		Fréquent	Fréquent
Ischémie cardiaque ³	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections gastro-intestinales			
constipation	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
fractures osseuses ⁴	Fréquent	Fréquent	
myalgie*			Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
oedèmes	Fréquent	Fréquent	Très fréquent

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

¹ Une hypercholestérolémie a été rapportée jusqu'à chez 5,3 % des patients traités par rosiglitazone (monothérapie, bithérapie ou trithérapie orale). L'augmentation du cholestérol total a comporté une augmentation des fractions LDLc et HDLc, mais le rapport cholestérol total/ HDLc est resté stable ou s'est amélioré dans les études à long terme. Au total, ces effets ont été généralement légers à modérés et n'ont habituellement pas nécessité l'arrêt du traitement.

² Une augmentation de l'incidence de l'insuffisance cardiaque a été observée quand la rosiglitazone était associée à un traitement par un sulfamide hypoglycémiant (qu'il s'agisse d'une bithérapie ou d'une trithérapie) ; cette augmentation étant plus élevée avec une posologie de 8 mg de rosiglitazone qu'avec une posologie de 4 mg de rosiglitazone (dose totale journalière). L'incidence de l'insuffisance cardiaque en trithérapie orale était de 1.4 % dans la principale étude en double aveugle, comparé à 0,4 % pour l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant. L'incidence de l'insuffisance

cardiaque en association avec l'insuline (la rosiglitazone étant ajoutée à un traitement par insuline déjà en cours) a été de 2,4 %, comparée à l'insuline seule, 1,1 %.

Chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II, une étude randomisée contre placebo d'un an a montré une aggravation ou une possible aggravation de l'insuffisance cardiaque chez 6,4 % des patients traités par rosiglitazone, contre 3,5 % sous placebo.

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

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

Dans les études cliniques en double aveugle avec la rosiglitazone, l'incidence d'une élévation des ALAT 3 fois supérieure à la borne supérieure de la normale était similaire au placebo (0,2 %) et inférieure à celle observée avec les comparateurs (0,5 % metformine/sulfamides hypoglycémifiants). L'incidence de l'ensemble des effets indésirables concernant les systèmes hépatique et biliaire était <1,5 % quelque soit le groupe de traitement et similaire au placebo.

Données en post commercialisation

En complément des effets indésirables identifiés au cours des études cliniques, les effets indésirables présentés dans le tableau 2 ont été identifiés après mise sur le marché de la rosiglitazone.

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

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

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

Metformine

Données des études cliniques et post commercialisation

Le tableau 3 présente les effets indésirables par système-organe et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible en Europe.

Tableau 3 : fréquences des effets indésirables de la metformine identifiés dans les essais cliniques et en post commercialisation

Effet indésirable	Fréquence
Affections gastro-intestinales	
symptômes gastrointestinaux ⁶	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
acidose lactique	Très rare
déficit en vitamine B12 ⁷	Très rare
Affections du système nerveux	
goût métallique	Fréquent
Affections hépatobiliaires	
altération de la fonction hépatique	Très rare
hépatite	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
urticaire	Très rare
érythème	Très rare
prurit	Très rare

⁶ Les symptômes gastro-intestinaux, tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.

⁷ Les traitements au long cours avec la metformine ont été associés à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 pouvant très rarement aboutir à un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (comme par exemple une anémie mégaloblastique).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de données disponibles concernant le surdosage avec AVANDAMET.

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

Un surdosage important de metformine (ou l'existence de risques concomitants d'acidose lactique) peut conduire à une acidose lactique qui est une situation d'urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

En cas de surdosage, un traitement adapté à l'état clinique du patient doit être instauré. Le traitement le plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse. Néanmoins, la rosiglitazone étant fortement liée aux protéines, elle n'est pas éliminée par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Associations d'antidiabétiques oraux, Code ATC: A10BD03

AVANDAMET associe 2 agents hypoglycémisants aux mécanismes d'action complémentaires qui améliorent le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : le maléate de rosiglitazone, de la classe des thiazolidinediones et le chlorhydrate de metformine, de la classe des biguanides. Les thiazolidinediones agissent principalement en réduisant l'insulinorésistance et les biguanides essentiellement en diminuant la production hépatique endogène de glucose.

Rosiglitazone

La rosiglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR γ (peroxisomal proliferator activated gamma) et est un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones. Elle réduit la glycémie en réduisant l'insulinorésistance, au niveau du tissu adipeux, du muscle squelettique et du foie.

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

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

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

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

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

Une étude clinique randomisée de 24 semaines réalisée chez 197 enfants (âgés de 10 à 17 ans) atteints d'un diabète de type 2 et traités soit par rosiglitazone jusqu'à 8 mg par jour soit par metformine jusqu'à 2000 mg par jour a montré une diminution statistiquement significative du taux de l'hémoglobine A1c par rapport aux valeurs initiales uniquement dans le groupe metformine.

L'étude n'a pas permis de démontrer la non-infériorité de la rosiglitazone par rapport à la metformine.

Chez l'enfant diabétique de type 2, aucun nouvel effet indésirable n'a été mis en évidence par rapport à l'adulte.

Aucune donnée d'efficacité et de tolérance à long terme n'est disponible chez l'enfant.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aucune différence dans le nombre d'événements constituant le critère d'évaluation primaire adjudiqué n'a été observé pour la rosiglitazone (321/2220) versus les traitements comparateurs actifs (323/2227) (RR 0,99, IC 0,85-1,16), répondant au critère prédéfini de non infériorité de 1,20 (valeur de p (non infériorité) = 0,02). Les RR et IC pour les principaux critères d'évaluation secondaires étaient les suivants : décès toutes causes confondues (RR 0,86, IC 0,68-1,08), MACE (Major Adverse Cardiac Events – décès d'origine cardiovasculaire, infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral) (RR 0,93, IC 0,74-1,15), décès d'origine cardiovasculaire (RR 0,84, IC 0,59-1,18), infarctus aigu du myocarde (RR 1,14, IC 0,80-1,63) et accident vasculaire cérébral (RR 0,72, IC 0,49-1,06). Dans une

sous-analyse à 18 mois, les bithérapies incluant la rosiglitazone étaient non inférieures à l'association sulfamide+metformine pour abaisser le taux de HbA1c. Dans l'analyse finale à 5 ans, sur la période de traitement randomisé, une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,14 % par rapport à la valeur initiale a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec la metformine versus une augmentation de 0,17 % chez les patients traités par un sulfamide en association avec la metformine ($p<0,0001$). Une réduction moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,24 % a été observée chez les patients traités par rosiglitazone en association avec un sulfamide, versus une réduction de l'HbA1c de 0,10 % chez les patients traités par metformine en association avec un sulfamide ($p=0,0083$). Une augmentation significative des insuffisances cardiaques (fatales et non fatales) (RR 2,10, IC 1,35-3,27) et des fractures osseuses (RR 1,57, IC 1,26-1,97) a été observée dans le groupe de traitement avec la rosiglitazone par rapport aux traitements comparateurs actifs (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un total de 564 patients sont sortis de l'étude, soit 12,3 % des patients traités par rosiglitazone et 13 % des patients sous traitements comparateurs actifs, ou encore 7,2 % de patients-année perdus de vue pour le suivi des événements cardiovasculaires et 2,0 % de patients-année perdus de vue pour le suivi de la mortalité toutes causes confondues.

Metformine

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hyperglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes:

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse,
- au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose,
- enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDLc, ainsi que celui des triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul, a montré:

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 patients-année), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 patients-année), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et insuline (40,1 événements pour 1000 patients-année), $p=0,0034$
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 patients-année, régime seul 12,7 événements pour 1000 patients-année ($p=,017$)
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 patients-année, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 patients-année ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiant et insuline 18,9 événements pour 1000 patients-année ($p=0,021$)
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 patients-année, régime seul 18 événements pour 1000 patients-année ($p=0,01$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

AVANDAMET

Absorption

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les caractéristiques d'absorption de la rosiglitazone et de la metformine contenus dans le comprimé d'AVANDAMET et celles connues des comprimés de maléate de rosiglitazone et des comprimés de chlorhydrate de metformine pris séparément.

L'administration d'AVANDAMET avec des aliments chez le sujet sain n'entraîne pas de modification de l'aire sous la courbe. Lors d'une administration avec des aliments, la $C_{\max}$ était faiblement diminuée (22 % pour la rosiglitazone et 15 % pour la metformine) et le $t_{\max}$ retardé (environ 1,5 h pour la rosiglitazone et 0,5 h pour la metformine). Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

Les informations ci-après concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives d'AVANDAMET.

Rosiglitazone

Absorption

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

L'administration de la rosiglitazone avec les aliments n'entraîne pas de modification de l'exposition totale (aire sous la courbe) bien qu'une faible diminution de la $C_{\max}$ (environ 20-28 %) et un retard du $t_{\max}$ (environ 1,75 h) aient été observés en comparaison avec une administration à jeun. Ces faibles variations ne sont pas cliniquement significatives et la rosiglitazone peut donc être administrée indifféremment à l'occasion ou en dehors des repas. L'absorption de la rosiglitazone n'est pas modifiée par une augmentation du pH gastrique.

Distribution

Chez le volontaire sain, le volume de distribution de la rosiglitazone est d'environ 14 l. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (environ 99,8 %) et n'est pas influencée par la concentration plasmatique ou par l'âge du patient. La liaison aux protéines du principal métabolite (para-hydroxy-sulfate) est très importante (> 99,99 %).

Métabolisme

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

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

Comme la rosiglitazone n'inhibe pas *in vitro* les CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A ou 4A de façon significative, il existe une faible probabilité d'interaction avec des substances métabolisées par les enzymes du cytochrome P450. La rosiglitazone entraîne *in vitro* une inhibition modérée du CYP2C8 (IC_{50} 18 μ M) et une faible inhibition du CYP2C9 (IC_{50} 50 μ M) (voir rubrique 4.5). Une étude *in vivo* avec la warfarine a montré qu'il n'y a pas d'interaction de la rosiglitazone avec les substrats du CYP2C9.

Elimination

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

Populations particulières

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

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

Enfants et adolescents : les résultats d'une étude de pharmacocinétique de population réalisée chez 96 patients âgés de 10 à 18 ans et pesant entre 35 et 178 kg semblent indiquer que la clairance relative (CL/F) moyenne dans la population pédiatrique était comparable à celle de la population adulte.

Les clairances relatives individuelles (CL/F) dans la population pédiatrique étaient regroupées dans le même intervalle de valeurs que celles de la population adulte.

Dans la population pédiatrique, la clairance relative (CL/F) semblait être indépendante de l'âge, mais augmentait avec le poids.

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

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

Metformine

Absorption

Après une administration par voie orale de metformine, le t_{max} est atteint en 2,5 h.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine à 500 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24-48 h, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC et un allongement de 35 min du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La signification clinique de ces modifications n'a pas été établie.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen (V_d) est compris entre 63 et 276 l.

Métabolisme

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 h. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune étude animale n'a été réalisée avec AVANDAMET. Les données présentées ci-après proviennent d'études réalisées soit avec la rosiglitazone seule soit avec la metformine seule.

Rosiglitazone

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

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

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

Metformine

Les données non cliniques, basées sur des études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérogène, et la toxicité sur la reproduction, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé

Carboxyméthylamidon sodique
Hypromellose (E464)

Cellulose microcristalline (E460)
Lactose monohydraté
Povidone (E1201)
Stéarate de magnésium.

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Oxyde de fer rouge (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée opaque (PVC/PVdC/Aluminium). Boîtes de 14, 28, 56, 112 (2x56), 168 et 180 comprimés pelliculés. Toutes les tailles de boîte peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

EU/1/03/258/010-012
EU/1/03/258/014
EU/1/03/258/018
EU/1/03/258/022

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

Date de la première autorisation : 20 octobre 2003.
Date du dernier renouvellement : 20 octobre 2008.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE (S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Glaxo Wellcome, S.A.
Avenida de Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Espagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT L'EFFICACITE ET LA SECURITE D'EMPLOI DU MEDICAMENT**

Sans objet

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, comme décrit dans la version 7.2 présentée dans le module 1.8.1 de l'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et opérationnel avant et pendant la mise sur le marché de la spécialité.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à réaliser les études et les activités additionnelles de pharmacovigilance détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, en accord avec la version 4 du Plan de Gestion des Risques (PGR) présenté dans le module 1.8.2 de l'Autorisation de Mise sur le Marché et des mises à jour du PGR acceptées par le CHMP.

Selon les recommandations du CHMP sur le système de gestion des risques des médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR doit être soumise avec le prochain rapport périodique de tolérance international : Periodic Safety Update Report (PSUR).

De plus, une mise à jour du PGR doit être soumise :

- Lors du recueil d'un fait nouveau de tolérance pouvant modifier le profil de sécurité d'emploi, le plan de pharmacovigilance et/ou le plan de minimisation des risques
- Dans les 60 jours d'une étape importante prévue dans le PGR ou le plan de minimisation des risques
- A la demande de l'EMEA

PSURs

Après le renouvellement de l'Autorisation de Mise sur le Marché, le titulaire soumettra chaque année des PSURs jusqu'à décision contraire du CHMP.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR (AVEC LE CADRE BLEU)
(EXCLUANT LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 500 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés
56 comprimés
112 comprimés
360 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/03/258/001 28 comprimés
EU/1/03/258/002 56 comprimés
EU/1/03/258/003 112 comprimés
EU/1/03/258/019 360 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

avandamet 1 mg/500 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETIQUETTE EXTERIEURE (AVEC LE CADRE BLEU)
CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (3 x 112 COMPRIMES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 500 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 3 étuis, contenant chacun 112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/03/258/015

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

avandamet 1 mg/500 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE INTERMEDIAIRE (SANS LE CADRE BLEU)****CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (112 COMPRIMES)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 500 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

112 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 étuis, contenant chacun 112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/03/258/015

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

avandamet 1 mg/500 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimés
rosiglitazone/metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SmithKline Beecham Ltd

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR (AVEC LE CADRE BLEU)
(EXCLUANT LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 500 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés
56 comprimés
112 comprimés
360 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/03/258/004 28 comprimés
EU/1/03/258/005 56 comprimés
EU/1/03/258/006 112 comprimés
EU/1/03/258/020 360 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

avandamet 2 mg/500 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETIQUETTE EXTERIEURE (AVEC LE CADRE BLEU)
CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (3x112 COMPRIMES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 500 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 3 étuis, contenant chacun 112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/03/258/016

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

avandamet 2 mg/500 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE INTERMEDIAIRE (SANS LE CADRE BLEU)
CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (3x112 COMPRIMES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 500 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

112 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 étuis, contenant chacun 112 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/03/258/016

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

avandamet 2 mg/500 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimés
rosiglitazone/metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SmithKline Beecham Ltd

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR (AVEC LE CADRE BLEU)
(EXCLUANT LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
56 comprimés
180 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/03/258/007 14 comprimés
EU/1/03/258/008 28 comprimés
EU/1/03/258/009 56 comprimés
EU/1/03/258/021 180 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

avandamet 2 mg/1000 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETIQUETTE EXTERIEURE (AVEC LE CADRE BLEU)****CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (2x56 COMPRIMES, EMBALLES DANS DU PLASTIQUE TRANSPARENT)****CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (3x56 COMPRIMES, CONDITIONNES DANS UNE BOITE)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 2 étuis, chacun contenant 56 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 3 étuis, chacun contenant 56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/03/258/013, 56 comprimés, composant d'un conditionnement multiple de 112 comprimés.
EU/1/03/258/017, 56 comprimés, composant d'un conditionnement multiple de 168 comprimés.

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

avandamet 2 mg/1000 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE INTERMEDIAIRE (SANS LE CADRE BLEU)
CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (56 COMPRIMES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 étuis, contenant chacun 56 comprimés pelliculés.

56 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 étuis, contenant chacun 56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/03/258/013, 56 comprimés, composant d'un conditionnement multiple de 112 comprimés.
EU/1/03/258/017, 56 comprimés, composant d'un conditionnement multiple de 168 comprimés.

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

avandamet 2 mg/1000 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimés
rosiglitazone/metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SmithKline Beecham Ltd

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
EMBALLAGE EXTERIEUR (AVEC LE CADRE BLEU)
(EXCLUANT LES CONDITIONNEMENTS MULTIPLES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
56 comprimés
180 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

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

EU/1/03/258/010 14 comprimés
EU/1/03/258/011 28 comprimés
EU/1/03/258/012 56 comprimés
EU/1/03/258/022 180 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

avandamet 4 mg/1000 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**ETIQUETTE EXTERIEURE (AVEC LE CADRE BLEU)****CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (2x56 COMPRIMES, EMBALLES DANS DU PLASTIQUE TRANSPARENT)****CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (3x56 COMPRIMES, CONDITIONNES DANS UNE BOITE)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple comprenant 2 étuis, chacun contenant 56 comprimés pelliculés.
Conditionnement multiple comprenant 3 étuis, chacun contenant 56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/03/258/014, 56 comprimés, composant d'un conditionnement multiple de 112 comprimés.
EU/1/03/258/018, 56 comprimés, composant d'un conditionnement multiple de 168 comprimés.

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

avandamet 4 mg/1000 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE INTERMEDIAIRE (SANS LE CADRE BLEU)
CONDITIONNEMENTS MULTIPLES SEULEMENT (56 COMPRIMES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/metformine HCl

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 4 mg de rosiglitazone (sous forme de maléate) et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, lire la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 2 étuis, contenant chacun 56 comprimés pelliculés.

56 comprimés.
Composant d'un conditionnement multiple comprenant 3 étuis, contenant chacun 56 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Suivre les indications de votre médecin.
Avant toute utilisation, lire attentivement la notice.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

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

EU/1/03/258/014, 56 comprimés, composant d'un conditionnement multiple de 112 comprimés.
EU/1/03/258/018, 56 comprimés, composant d'un conditionnement multiple de 168 comprimés.

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

avandamet 4 mg/1000 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimés
rosiglitazone/metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SmithKline Beecham Ltd

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

AVANDAMET 1 mg/500 mg comprimés pelliculés
AVANDAMET 2 mg/500 mg comprimés pelliculés
AVANDAMET 2 mg/1000 mg comprimés pelliculés
AVANDAMET 4 mg/1000 mg comprimés pelliculés
rosiglitazone/chlorhydrate de metformine HCl

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- **Si un de ces effets indésirables devient grave ou si vous observez un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans cette notice, signalez-le à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Dans cette notice:

1. **Qu'est-ce qu'AVANDAMET et dans quel cas est-il utilisé**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre AVANDAMET**
3. **Comment prendre AVANDAMET**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels**
5. **Comment conserver AVANDAMET**
6. **Informations supplémentaires**

1. QU'EST-CE QU'AVANDAMET ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Les comprimés d'AVANDAMET sont une combinaison de deux médicaments appelés rosiglitazone et metformine. Ces deux médicaments sont utilisés pour traiter **le diabète de type 2**.

Les personnes atteintes d'un diabète de type 2 soit ne secrètent pas suffisamment d'insuline (une hormone qui contrôle le taux de sucre dans le sang), soit ne répondent pas normalement à l'insuline que leur organisme sécrète. La rosiglitazone et la metformine agissent ensemble afin que votre organisme utilise mieux l'insuline qu'il produit, et permettent de réduire votre taux de sucre dans le sang à un taux normal.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE AVANDAMET

Afin de vous aider à contrôler votre diabète, il est important que vous suiviez tous les conseils hygiéno-diététiques préconisés par votre médecin en même temps que la prise d'Avandamet.

Ne prenez jamais AVANDAMET :

- **si vous présentez une allergie (hypersensibilité)** à la rosiglitazone, à la metformine ou à l'un des excipients contenus dans AVANDAMET (listés à la Rubrique 6),
- **si vous avez eu récemment une attaque cardiaque ou une angine de poitrine** sévère ayant nécessité une hospitalisation,
- **si vous avez une insuffisance cardiaque**, ou avez eu une insuffisance cardiaque dans le passé,
- **si vous avez de graves difficultés à respirer,**
- **si vous avez une maladie du foie,**
- **si vous êtes un grand buveur d'alcool** - si vous buvez beaucoup régulièrement ou si vous buvez occasionnellement des quantités d'alcool importantes (hyperalcoolisation) si vous avez eu une

acidose diabétique (une complication du diabète accompagnée d'une perte de poids rapide, de nausées ou de vomissements),

- **si vous avez un problème avec vos reins,**
- **si vous êtes très déshydraté ou si vous avez une infection grave** (voir « Si vous prenez Avandamet votre médecin a besoin de savoir » plus loin à la Rubrique 2),
- **si vous devez subir un examen radiologique avec injection d'un produit de contraste** (voir «Au cours du traitement par Avandamet votre médecin doit être informé» plus loin à la Rubrique 2),
- **si vous allaitez** (voir « Grossesse et allaitement » plus loin à la Rubrique 2).

➔ **Veillez informer votre médecin** si vous pensez que l'un de ces cas vous concerne. **Ne prenez pas Avandamet.**

Faites attention avec Avandamet

Avandamet n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans, étant donné que les données de sécurité et d'efficacité ne sont pas connues.

Si vous souffrez d'une angine de poitrine (douleur thoracique), ou d'une artériopathie périphérique (une réduction du flux sanguin dans les jambes).

➔ **Veillez informer votre médecin**, car Avandamet n'est peut être pas adapté à votre cas.

Conditions à observer

Avandamet et les autres médicaments pour le diabète peuvent aggraver des troubles médicaux préexistant, ou causer de graves effets secondaires. Vous devez surveiller l'apparition de certains symptômes au cours du traitement par Avandamet, afin de réduire le risque de survenue de complications. Voir «Effets que vous devez surveiller» à la Rubrique 4).

L'ovulation peut reprendre

Les femmes qui sont stériles en raison d'un dysfonctionnement ovarien (comme le *Syndrome des Ovaires Polykystiques*), peuvent ovuler de nouveau au début du traitement par Avandamet. Si cela vous arrive, utilisez une contraception appropriée pour éviter la possibilité d'une grossesse non souhaitée (voir « Grossesse et allaitement » plus loin à la Rubrique 2).

Votre fonction rénale sera surveillée

Votre fonction rénale doit être vérifiée au moins une fois par an - plus souvent si vous êtes âgé de plus de 65 ans, ou si vous avez des problèmes rénaux.

Au cours du traitement par Avandamet votre médecin doit être informé

- **si vous présentez un risque de déshydratation** - par exemple, après des vomissements intenses une diarrhée ou de la fièvre. Ceux-ci peuvent entraîner de graves pertes d'eau (*déshydratation*). Parlez-en à votre médecin, car votre cas peut nécessiter l'interruption momentanée d'Avandamet.
- **si vous subissez une opération sous anesthésie générale.** Votre médecin vous conseillera d'arrêter de prendre Avandamet pendant au moins 48 heures avant et après l'opération.
- **si vous allez faire une radiographie utilisant un produit de contraste.** Votre médecin vous conseillera d'arrêter de prendre Avandamet avant la radiographie et pendant 48 heures après la radiographie. Le médecin vérifiera votre fonction rénale avant de reprendre le traitement.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez un autre médicament, si vous en avez pris récemment, ou si vous commencez un nouveau traitement, parlez-en à votre médecin ou pharmacien. Ceci inclut les médicaments à base de plantes et les médicaments sans ordonnance.

Certains médicaments sont susceptibles de modifier la quantité de sucre dans votre sang :

- les stéroïdes (utilisés pour traiter **l'inflammation**), tels que la prednisolone ou la dexaméthasone,
- les bêta-2 agonistes (utilisés pour traiter **l'asthme**), tels que le salbutamol ou salmétérol,
- les diurétiques (utilisés pour **éliminer l'eau**), tels que le furosémide ou l'indapamide,
- les inhibiteurs de l'EC (utilisés pour traiter **l'hypertension artérielle**), tels que l'énalapril ou le captopril,
- le gemfibrozil (utilisé pour **abaisser le taux de cholestérol**),
- la rifampicine (utilisée pour traiter **la tuberculose** et autres infections),
- la cimetidine (utilisée pour réduire **l'acidité de l'estomac**).
- **Parlez-en à votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un de ces traitements.** Votre taux de sucre sanguin sera vérifié, et la dose d'AVANDAMET peut être modifiée si besoin.

Grossesse et allaitement

- **Avandamet n'est pas recommandé pendant la grossesse.** Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, parlez-en à votre médecin avant de prendre Avandamet.
- **N'allaitez pas** pendant que vous prenez Avandamet. Les composants pourraient passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas modifier votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Avandamet contient du lactose

Les comprimés d'Avandamet contiennent une faible quantité de lactose. Les patients intolérants au lactose ou souffrant de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose **ne doivent pas prendre ce médicament.**

3. COMMENT PRENDRE AVANDAMET

Toujours prendre les comprimés d'Avandamet exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Ne prenez pas plus que la dose recommandée. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas d'incertitudes.

Combien en prendre

La dose initiale usuelle est un comprimé de l'association (rosiglitazone 2mg et metformine 1000 mg), pris deux fois par jour, matin et soir. (Vous pouvez également prendre cette dose en prenant 2 comprimés de 1 mg /500 mg, deux fois par jour).

Après environ 8 semaines, votre médecin peut décider d'augmenter la dose. La dose maximale est de 4 mg de rosiglitazone et 1000 mg de metformine, pris deux fois par jour. (Vous pouvez également prendre cette dose en prenant 2 comprimés de 2 mg /500 mg, deux fois par jour).

Comment le prendre

Avalez les comprimés avec un peu d'eau.

Il est préférable de prendre Avandamet avec de la nourriture, ou juste en fin de repas. Cela permet de réduire les problèmes d'estomac (indigestion, nausées, vomissements et diarrhée).

Prenez vos comprimés environ aux mêmes heures tous les jours et suivez les conseils diététiques que votre médecin vous a donnés.

Si vous avez pris plus d'AVANDAMET que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, informez-en immédiatement votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir des conseils.

Si vous oubliez de prendre AVANDAMET

Ne prenez pas de comprimé supplémentaire pour compenser une dose oubliée. Il suffit de prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

N'arrêtez pas de prendre Avandamet

Prenez Avandamet aussi longtemps que votre médecin vous le recommande. Si vous arrêtez de prendre Avandamet, votre glycémie ne sera pas contrôlée, et vous pourrez vous sentir mal. Parlez-en à votre médecin si vous souhaitez interrompre le traitement.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, AVANDAMET peut provoquer des effets indésirables, bien que tous les patients n'en présentent pas.

Effets que vous devez surveiller

Les réactions allergiques : elles sont très rares chez les personnes prenant Avandamet. Les signes comprennent :

- éruption cutanée avec démangeaisons (*urticaire*),
- gonflement, parfois de la face ou de la bouche (*angioedème*), entraînant des difficultés à respirer,
- collapsus.

➔ **Contactez immédiatement votre médecin** si vous ressentez l'un de ces symptômes. **Cessez de prendre Avandamet.**

Acidose lactique : une augmentation de la quantité d'acide lactique dans le sang (*acidose lactique*) est un effet secondaire très rare de la metformine. Cela touche le plus souvent les personnes qui ont une atteinte rénale grave. Les symptômes de l'acidose lactique sont :

- respiration rapide,
- sensation de froid,
- douleurs à l'estomac, nausées et vomissements.

➔ **Contactez immédiatement votre médecin** si vous ressentez l'un de ces symptômes. **Arrêtez de prendre Avandamet.**

Rétention hydrique et insuffisance cardiaque: Avandamet peut provoquer une rétention d'eau (*rétention hydrique*) provoquant des œdèmes et une prise de poids. Les œdèmes peuvent aggraver certains problèmes cardiaques existants ou conduire à une insuffisance cardiaque. Ceci est plus probable si vous prenez d'autres médicaments pour votre diabète (tel que l'insuline), si vous avez des problèmes rénaux, ou si vous avez plus de 65 ans. **Vérifiez régulièrement votre poids, s'il augmente rapidement, parlez-en à votre médecin.** Les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont :

- essoufflement, réveil à court de souffle pendant la nuit,
 - fatigabilité après des efforts physiques légers comme la marche,
 - augmentation rapide de votre poids,
 - gonflement des chevilles ou des pieds.
- ➔ **Parlez-en à votre médecin dès que possible** si vous ressentez l'un de ces symptômes - soit pour la première fois ou s'il s'aggrave.

Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : si vous prenez Avandamet en association avec d'autres médicaments pour le diabète, il est possible que votre glycémie chute en dessous de la valeur normale. Les premiers symptômes d'une baisse de sucre dans le sang sont les suivants:

- tremblements, transpiration, malaise,
- nervosité, palpitations,
- sensation de faim.

Les effets peuvent s'aggraver, conduisant à une confusion et une perte de connaissance.

➔ **Parlez-en à votre médecin dès que possible** si vous ressentez l'un de ces symptômes. Il pourrait être nécessaire de réduire la posologie de vos médicaments.

Problèmes de foie : avant de commencer à prendre Avandamet, un échantillon de sang vous sera prélevé pour vérifier votre fonction hépatique. Il se peut que ce contrôle soit répété à intervalles réguliers. Les signes de possibles problèmes hépatiques sont :

- nausées et vomissements,
- douleur à l'estomac (*abdominale*),
- perte d'appétit,
- urines foncées.

➔ **Parlez-en à votre médecin dès que possible** si vous avez ces symptômes.

Problèmes oculaires: un gonflement de la partie de la rétine à l'arrière de l'œil pouvant causer une vision floue (*œdème maculaire*) peut être un problème pour les personnes atteintes de diabète. Des cas de survenue ou d'aggravation d'œdème maculaire ont été signalés en de rares occasions chez les personnes prenant Avandamet et d'autres médicaments similaires.

➔ **Discutez avec votre médecin** de toute préoccupation relative à votre vue.

Fractures osseuses : des fractures osseuses peuvent survenir chez les personnes atteintes de diabète. Le risque de fracture peut être plus important chez les patients traités par Avandia pendant plus d'un an et notamment chez les patients de sexe féminin. Les fractures les plus fréquentes concernent les os des pieds, des mains et des bras.

Effets indésirables très fréquents

Ceux-ci peuvent toucher **plus d'1 personne sur 10** :

- des douleurs à l'estomac, sensation de malaise (*nausées*), vomissements, diarrhées ou perte d'appétit.

Effets indésirables fréquents

Ceux-ci peuvent toucher **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- douleurs thoraciques (*angine de poitrine*),
- fractures,
- réduction du nombre des cellules dans le sang (*anémie*),
- faible augmentation du taux de cholestérol sanguin, augmentation des lipides dans le sang
- augmentation du poids, augmentation de l'appétit,
- sensations vertigineuses,
- constipation,
- taux de sucre dans le sang plus bas que la normale (*hypoglycémie*),
- gonflement (*œdème*), en raison d'une rétention d'eau,
- goût métallique dans la bouche.

Les effets indésirables rares

Ceux-ci peuvent toucher **jusqu'à 1 personne sur 1 000** :

- liquide dans les poumons (*oedème pulmonaire*) causant essoufflement,
- insuffisance cardiaque,
- gonflement de la rétine à l'arrière de l'œil (*oedème maculaire*),
- le foie ne fonctionne pas aussi bien qu'il le devrait (*augmentation des enzymes hépatiques*).

Les effets indésirables très rares

Ceux-ci peuvent toucher **jusqu'à 1 personne sur 10 000** :

- réactions allergiques,
- inflammation du foie (*hépatite*),
- diminution de la quantité de vitamine B12 dans le sang,
- prise de poids rapide et excessive causée par une rétention hydrique,
- augmentation de l'acide lactique dans le sang.

Si vous avez des effets indésirables

➔ **Parlez-en à votre médecin ou pharmacien** si l'un des effets indésirables énumérés devient grave ou gênant, ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice.

5. COMMENT CONSERVER AVANDAMET

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser AVANDAMET après la date de péremption figurant sur la boîte.

Pas de précautions particulières de conservation.

Si vous avez des comprimés en trop, ne les jetez pas dans les égouts ou la poubelle. Demandez à votre pharmacien comment procéder avec les comprimés que vous n'utilisez pas. Ces mesures sont destinées à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Ce que contient AVANDAMET

Les substances actives sont la rosiglitazone et la metformine. Avandamet existe en différents dosages. Chaque comprimé contient 1 mg de rosiglitazone et 500 mg de metformine ou 2 mg de rosiglitazone et 500 mg de metformine ou 2 mg de rosiglitazone et 1000 mg de metformine ou 4 mg de rosiglitazone et 1000 mg de metformine.

Les autres composants sont : carboxyméthylamidon sodique, hypromellose (E464), cellulose microcristalline (E460), lactose monohydraté, povidone (E1201), stéarate de magnésium, , dioxyde de titane (E171), macrogol, oxyde de fer jaune ou rouge (E172).

Comment se présente AVANDAMET et que contient la boîte

Les comprimés d'Avandamet 1 mg/ 500 mg sont jaunes, marqués « gsk » d'un côté et « 1/500 » de l'autre.

Les comprimés d'Avandamet 2 mg/ 500 mg sont roses pâles, marqués marqués « gsk » d'un côté et « 2/500 » de l'autre.

Ces dosages sont fournis en plaquettes thermoformées de 28, 56, 112, 3x112 ou 360 comprimés pelliculés.

Les comprimés d'Avandamet 2 mg/ 1000 mg sont jaunes, marqués « gsk » d'un côté et « 2/1000 » de l'autre.

Les comprimés d'Avandamet 4 mg/ 1000 mg sont roses, marqués « gsk » d'un côté et « 4/1000 » de l'autre.

Ces dosages sont fournis en plaquettes thermoformées de 14, 28, 56, 2x56, 3x56 ou 180 comprimés pelliculés.

Toutes les tailles de boîte ou tous les dosages peuvent ne pas être disponibles dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché : SmithKline Beecham Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Royaume-Uni.

Fabricant : Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Espagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Ce médicament n'est plus autorisé

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 530 3700

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si @ gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 4 8 26 11 11
recepcia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0) 8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est en

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