

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

GLUMETZA®

Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, norme du fabricant
500 mg et 1000 mg

GLUMETZA® (SB)

Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, norme du fabricant
1000 mg

Agent antihyperglycémiant oral

Valeant Canada S.E.C.
4787 rue Lévy
Montréal (Québec) H4R 2P9

Date de révision :
14 juin 2012

Numéro de contrôle : 151399

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	
Renseignements sommaires sur le produit.....	2
Indications et utilisation clinique.....	2
Contre-indications.....	3
Mises en garde et précautions.....	5
Effets indésirables.....	9
Interactions médicamenteuses.....	12
Posologie et administration.....	14
Surdosage.....	16
Mode d'action et pharmacologie clinique.....	16
Entreposage et stabilité.....	20
Instructions particulières de manipulation.....	N/A
Formes posologiques, composition et conditionnement.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	
Renseignements pharmaceutiques.....	21
Essais cliniques.....	22
Pharmacologie détaillée.....	24
Microbiologie.....	N/A
Toxicologie.....	26
Références.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

GLUMETZA[®]
GLUMETZA[®] (SB)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	GLUMETZA Comprimés à libération prolongée de 500 mg	hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, polysorbate, dioxyde de titane, polyéthylène oxyde.
	GLUMETZA (SB) Comprimés à libération prolongée de 1000 mg	Silice colloïdale, crospovidone, décanedioate de dibutyle, éthylcellulose, béhénate glycérylique, alcool polyvinylique, povidone.
	GLUMETZA Comprimés à libération prolongée de 1000 mg	Silice colloïdale, crospovidone, béhénate glycérylique, alcool polyvinylique, dispersion de polyacrylate, hypromellose, talc, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, émulsion de siméthicone, polysorbate, gomme-laque, oxyde de fer noir, macrogol, alcool butylique, carmine d'indigo, jaune soleil FCF et rouge allura AC.

Pour des renseignements complets, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

Les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) (chlorhydrate de metformine) sont indiqués pour la maîtrise de l'hyperglycémie chez les patients adultes souffrant de diabète de type 2 (non insulino-dépendant, à apparition tardive), comme traitement d'appoint à la diète, l'exercice et la perte de poids, ou quand l'insulinothérapie n'est pas appropriée.

GLUMETZA et GLUMETZA (SB) peuvent être employés en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée.

GLUMETZA et GLUMETZA (SB) sont des formulations à administration unique quotidienne qui doivent être prises avec des aliments afin d'optimiser la libération de la metformine dans la circulation systémique. Les données cliniques démontrent que l'administration de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) sur un estomac plein augmente de façon importante la libération systémique de la metformine comparé à la prise à jeun. La metformine peut être utile dans le traitement des diabétiques obèses.

Gériatrie

Des données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées menées avec le chlorhydrate de metformine auprès de sujets âgés sains suggèrent que la clairance plasmatique totale de la metformine est réduite, que la demi-vie est prolongée et que la C_{max} augmente comparativement à de jeunes sujets sains. Ces données semblent indiquer que les changements dans le profil pharmacocinétique de la metformine dus au vieillissement résultent principalement de changements dans la fonction rénale. On ne devrait pas amorcer un traitement à la metformine chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins qu'une évaluation de la clairance de la créatinine ne démontre aucune réduction significative de la fonction rénale. Chez les patients d'âge avancé, il faut ajuster soigneusement la posologie de la metformine afin d'administrer la dose minimale permettant d'obtenir un contrôle glycémique acceptable, car le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale. (voir Mises en garde et précautions).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques et on ne peut faire aucune recommandation posologique chez ces patients.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou aux ingrédients qui entrent dans la préparation du produit ou du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie du produit.
- Diabète sucré instable ou de type 1 (insulinodépendant).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique compliquée ou non de coma; antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique devrait être traitée par administration d'insuline.
- Chez les patients ayant des antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants.
- En présence d'altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et également chez les patients présentant des taux de créatinine sérique dépassant la limite supérieure de l'écart normal. Néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme ou à 124 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance

de la créatinine) pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie (**voir également Mises en garde et précautions**).

- Dans les cas de consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique.
- Chez les patients souffrant de dysfonction hépatique grave. Puisque cet état a été associé à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer le chlorhydrate de metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.
- Il faut interrompre temporairement l'emploi de la metformine chez les patients qui font l'objet d'examen radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale (**voir Mises en garde et précautions**).
- Dans des cas de collapsus cardiovasculaire et d'états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie.
- En présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire.
- Chez les patients souffrant de déshydratation grave.
- Durant la grossesse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions graves

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave qui peut se produire durant le traitement avec GLUMETZA et GLUMETZA (SB) (voir la section Endocrinien et Métabolisme, acidose lactique ci-dessous).
- Quand ils prennent GLUMETZA et GLUMETZA (SB), les patients doivent être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool, autant aiguë que chronique, car la consommation d'alcool peut potentialiser les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate. (voir la section Endocrinien et Métabolisme, acidose lactique ci-dessous).

Généralités

GLUMETZA et GLUMETZA (SB) doivent être employés en concomitance avec un régime alimentaire et un programme d'exercices appropriés, et non à la place de l'un ou de l'autre. Il faut s'assurer de ne pas prescrire GLUMETZA et GLUMETZA (SB) en présence d'une contre-indication. Il faut cesser d'administrer la metformine si le patient développe une affection intercurrente aiguë, comme une dysfonction hépatique cliniquement significative, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou toute autre affection compliquée d'hypoxémie qui pourrait également causer une azotémie prérénale.

Endocrinien et Métabolisme

Acidose lactique :

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave qui peut se produire durant le traitement avec GLUMETZA et GLUMETZA (SB). Lorsqu'elle survient, elle entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie. L'acidose lactique se caractérise par l'élévation de la concentration sanguine de lactate, la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 ug/mL.

Chez les patients qui reçoivent le chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 patients-années) et environ la moitié de ces cas sont mortels. Les cas rapportés ont touché principalement des diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organique. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique. En particulier, le traitement des personnes âgées doit s'accompagner d'une surveillance étroite de la fonction rénale. Le risque d'acidose lactique

augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez les patients qui prennent GLUMETZA et GLUMETZA (SB), ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la plus petite dose efficace de GLUMETZA et GLUMETZA (SB). De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à de la déshydratation ou à la sepsie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer GLUMETZA et GLUMETZA (SB) en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit GLUMETZA et GLUMETZA (SB) d'éviter toute consommation excessive d'alcool, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, des myalgies, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut interrompre immédiatement GLUMETZA et GLUMETZA (SB) chez un patient qui présente une acidose lactique. Comme le chlorhydrate de metformine se prête à la dialyse, il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Comme l'altération de la fonction hépatique a été liée à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer GLUMETZA et GLUMETZA (SB) aux patients présentant des signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Considérations péri-opératoires

Le traitement à la metformine doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions légères n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre l'emploi de la metformine 2 jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement des reins a été vérifié.

Rénal

Le chlorhydrate de metformine est excrété par le rein et le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure normale pour son âge ne devrait pas recevoir la metformine. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose administrée afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir l'équilibre glycémique souhaité, car le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale du patient âgé et, en général, ne pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale. Avant d'entreprendre le traitement par la metformine, puis au moins tous les ans par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale. Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à

l'installation d'une atteinte rénale, et GLUMETZA et GLUMETZA (SB) devraient être interrompus en présence de signes d'une telle atteinte. (**voir l'encadré sur l'acidose lactique**).

Des examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë et ont été liés à une acidose lactique chez des patients qui recevaient la metformine. L'emploi de la metformine doit être suspendu 2 jours avant tout examen radiologique pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé de se nourrir et que la fonction rénale est redevenue normale.

Fonction sexuelle/reproduction

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Des études de la fonction reproductive ont été menées chez le rat à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour (environ 33 fois et 26 fois plus élevées que chez l'homme) et n'ont révélé aucune évidence d'effet nocif sur le fœtus causé par la metformine. Le NOAEL chez le lapin était supérieur à 90 mg/kg/jour. Toutefois aucune étude toxicocinétique n'a été menée chez le lapin et le risque relatif n'a pu être déterminé. (**voir Partie II, Renseignements scientifiques, toxicologie**).

Carcinogénèse et mutagénèse

On a mené une étude de l'action carcinogène à long terme chez le rat (durée d'administration de 104 semaines) de la metformine à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg/jour chez le mâle et à 1200 mg/kg/jour chez la femelle. Ces doses sont environ 2 à 5 fois plus élevées que la dose maximale recommandée de 2000 mg par jour chez l'homme basé sur des surfaces corporelles comparatives. On n'a trouvé aucune évidence d'effet carcinogène avec la metformine autant chez le rat mâle que femelle. On a cependant observé une fréquence accrue d'adénomes et d'hyperplasie diffuse des glandes parathyroïdes chez les rats mâles. Une étude des effets carcinogènes a été également menée auprès de souris transgéniques Tg.AC (durée d'administration de 26 semaines) à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour par application cutanée. On n'a trouvé aucune évidence d'effet carcinogène chez les souris mâles ou femelles. On a cependant observé une fréquence accrue d'adénomes et d'hyperplasie diffuse des glandes parathyroïdes chez les rats mâles. Une étude des effets carcinogènes a été également menée auprès de souris transgéniques Tg.AC (durée d'administration de 26 semaines) à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg/jour par application cutanée. On n'a trouvé aucune évidence d'effet carcinogène chez les souris mâles ou femelles. On n'a noté aucune évidence de potentiel mutagène de la metformine dans les tests in vitro suivants : test d'Ames (S. typhimurium et E. coli) et le test de mutation génique (cellules du lymphome de la souris). Les résultats du test in vivo du micronoyau chez la souris étaient également négatifs. La fécondité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par la metformine, administrée à des doses aussi élevées que 900 mg/kg/jour, ce qui est environ quatre fois la dose recommandée chez l'homme, basé sur des surfaces corporelles comparables (**voir Partie II, Renseignements scientifiques, toxicologie**).

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité de la metformine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Des données récentes incitent à penser que le

déséquilibre de la glycémie gestationnelle est lié à une plus grande fréquence d'anomalies congénitales. La plupart des spécialistes s'entendent donc pour dire que l'on devrait recourir à l'insulinothérapie pendant la grossesse afin de maintenir la glycémie le plus près possible de la normale.

Le programme de toxicologie non-clinique sur GLUMETZA comprenait une batterie d'études toxicologiques sur la reproduction (fertilité et développement embryonnaire précoce, développement embryofœtal, et développement pré et post-natal). Une étude de toxicité combinée sur la fertilité et le développement chez le rat (0, 150, 450 ou 900 mg/kg/jour administré oralement) n'a démontré aucun effet indésirable sur la fertilité et le développement embryofœtal, bien que l'on ait noté une diminution du poids des organes reproductifs à la dose de 900 mg/kg/jour. Une étude du développement embryofœtal chez le lapin n'a décelé aucune malformation ou changement externe, squelettique ou des tissus mous à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg/jour. Une étude sur la toxicité prénatale/postnatale chez le rat n'a démontré que peu de choses, si ce n'est une augmentation de la latence durant le test d'évitement passif chez le rat F1 mâle dans les groupes recevant des doses de 300 et 600 mg/kg/jour et une diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture chez la femelle F1 durant la période de précohabitation dans les groupes recevant des doses de 300 et 600 mg/kg/jour. Donc, le NOAEL en termes de viabilité et de croissance était de 150 mg/kg/jour. L'accouplement des rats F1, la fréquence des césariennes et les diverses caractéristiques de la portée n'ont pas été affectés à la dose la plus élevée de 600 mg/kg/jour. En se basant sur les résultats de ces études, on a conclu que la metformine n'avait aucun effet biologiquement important sur la fonction reproductrice.

Femmes qui allaitent :

On ignore si le chlorhydrate de metformine passe dans le lait humain. Toutefois, des études ayant porté sur la rate en lactation indiquent que la metformine est excrétée dans le lait en concentrations comparables à la concentration plasmatique. Il convient de l'employer avec prudence chez la mère qui allaite et de prendre en considération l'importance du traitement pour la mère avant de décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement au GLUMETZA et GLUMETZA (SB).

Pédiatrie : (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la metformine n'ont pas été établis chez l'enfant et on ne peut faire aucune recommandation posologique chez ces patients.

Gériatrie : (> 80 ans)

On ne devrait pas amorcer un traitement à la metformine chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins qu'une évaluation de la clairance de la créatinine ne démontre aucune réduction significative de la fonction rénale. Chez les patients d'âge avancé, il faut ajuster soigneusement la posologie de la metformine afin d'administrer la dose minimale permettant d'obtenir un contrôle glycémique acceptable, parce que le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale. (voir Partie II, Action et pharmacologie clinique, pharmacocinétique, Populations et conditions particulières).

Taux de vitamine B12

Chez certains patients traités à la metformine, on a rapporté une altération de l'absorption de la vitamine B12 et de l'acide folique. Il est donc conseillé de mesurer les taux sériques en vitamine B12 et en acide folique chez les patients traités à long terme avec GLUMETZA et GLUMETZA (SB).

Surveillance et essais de laboratoire

Le dosage périodique de la glycémie à jeun et la détermination de la concentration en hémoglobine glycosylée pourrait être utile dans le traitement à long terme des patients souffrant de diabète de type 2. Pendant l'adaptation posologique initiale, on peut se fonder sur la glycémie à jeun pour évaluer la réponse thérapeutique.

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, en hématocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins une fois par année. L'anémie mégaloblastique est rarement liée à l'emploi du chlorhydrate de metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B12, si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Il importe d'accorder une attention particulière aux complications précoces et tardives du diabète. Il est conseillé de procéder périodiquement à des explorations cardiovasculaires, ophtalmiques, hématologiques, hépatiques et rénales (voir Mises en garde et précautions).

Hypoglycémie :

Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend seulement le chlorhydrate de metformine dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport énergétique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément un autre hypoglycémiant ou de l'alcool. Le patient âgé, affaibli ou mal nourri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémians. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez la personne âgée ou celle qui prend des bêta-bloquants.

Modification de l'état clinique du patient dont le diabète de type 2 était auparavant équilibré :

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré grâce à la prise de GLUMETZA et GLUMETZA (SB), il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage sérique des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) immédiatement et appliquer les mesures de soutien appropriées (**voir Mises en garde et précautions**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Des symptômes gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements) sont des effets indésirables fréquents du traitement au chlorhydrate de metformine. Ces symptômes sont généralement passagers et disparaissent spontanément durant le traitement.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent être liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de prendre son médicament à l'heure des repas.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

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

Dans des essais cliniques menés aux É-U, plus de 1000 patients atteints de diabète sucré de type 2 ont été traités avec 1500 à 2000 mg/jour de GLUMETZA dans des études contrôlées par substance active et par placebo.

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables qui surviennent le plus souvent dans tous les essais. Le tableau 2 montre la fréquence combinée des effets indésirables gastro-intestinaux rapportés dans une étude de phase 2 et une étude de phase 3 comparant GLUMETZA à la metformine à libération immédiate, en plus de l'extension en phase ouverte de l'étude de phase 3.

Tableau 2
Effets indésirables gastro-intestinaux combinés survenant chez au moins 5 % des patients dans trois études cliniques*

Système organique/ terme préféré	Glumetza 1500 mg QD n = 176 (%)	Glumetza 2000 mg QD n = 279 (%)	Metformine IR 1500 mg am/pm n = 174 (%)
Patients ayant au moins un EI	133 (75,6)	222 (79,6)	136 (78,2)
Troubles gastro-intestinaux	85 (48,3)	134 (48,0)	73 (42,0)
Diarrhées n.s.a.	32 (18,2)	63 (22,6)	30 (17,2)
Nausées	30 (17)	41 (14,7)	24 (13,8)
Dyspepsie	15 (8,5)	35 (12,5)	13 (7,5)
Vomissement n.s.a.	14 (8,0)	15 (5,4)	6 (3,5)
Distension abdominale	5 (2,8)	22 (7,9)	1 (0,6)
Constipation	8 (4,5)	14 (5)	5 (2,9)
Douleur abdominale	13 (7,4)	12 (4,3)	7 (4,0)

* Les données combinées proviennent d'une étude de phase 2 et une étude de phase 3 comparant GLUMETZA à la metformine à libération immédiate, en plus de l'extension en phase ouverte de l'étude de phase 3.

Dans l'étude de phase 3 comparant l'innocuité et l'efficacité de GLUMETZA à celles des comprimés à libération immédiate de metformine, les quatre groupes de traitement (GLUMETZA à 1500 mg QD, à 1500 mg BID, à 2000 mg QD et la metformine IR à 1500 mg BID) ont démontré des profils d'innocuité comparables. Les patients traités une fois par jour n'ont pas rapporté une incidence plus élevée d'effets indésirables que les patients traités deux fois par jour. La fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux était comparable dans tous les groupes de traitement. Tous les groupes ayant reçu GLUMETZA ont rapporté une fréquence plus faible de diarrhées et de nausées que le groupe de traitement ayant reçu la metformine à libération immédiate durant la première semaine de la période d'ajustement posologique [1000 mg].

Dans l'étude contrôlée par placebo, les patients traités au glyburide (SU; sulfonylurée) ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement d'appoint comportant trois régimes posologiques différents de GLUMETZA ou un placebo. Au total, 431 patients ont reçu GLUMETZA + SU et 144 patients ont reçu le placebo + SU. On peut voir au **tableau 3** les effets indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients traités au GLUMETZA, qui étaient plus fréquents dans le groupe GLUMETZA + SU que dans le groupe placebo + SU.

La diarrhée a causé le retrait du médicament à l'étude chez 0,7 % des patients traités par GLUMETZA + SU, comparativement à aucun dans le groupe ayant reçu placebo + SU.

Tableau 3 Effets indésirables durant le traitement rapportés par plus de 5 %* des patients pour l'ensemble des groupes sur GLUMETZA vs le groupe placebo

Effet indésirable (Terme proposé par le MedDRA)	GLUMETZA + SU (n = 431)	Placebo + SU (n = 144)
Hypoglycémie n.a.s.	13,7 %	4,9 %
Diarrhées	12,5 %	5,6 %
Nausées	6,7 %	4,2 %

*IE qui étaient plus fréquents chez les patients traités au GLUMETZA que ceux traités avec un placebo.

Dans la même étude, les effets indésirables suivants ont été rapportés par 1 à 5 % des patients pour l'ensemble des groupes sur GLUMETZA et ces effets se sont produits plus souvent dans le groupe traité au GLUMETZA que le groupe traité au placebo :

Troubles de l'oreille : douleur à l'oreille.

Troubles gastro-intestinaux : vomissements n.a.s., dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales hautes, distension abdominale, douleurs abdominales n.a.s., mal de dent, selles molles.

Troubles généraux et aspect du site d'administration : asthénie, douleurs thoraciques.

Troubles du système immunitaire : allergie saisonnière.

Infections et infestations : gastro-entérite virale n.a.s., abcès dentaire, amygdalite, infection fongique n.a.s.

Blessure, empoisonnement et complications liées à la procédure : claquage.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs dans les membres, myalgies, crampes musculaires.

Troubles du système nerveux : étourdissements, tremblements, céphalée due à la sinusite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale.

Troubles cutanés et sous-cutanés : contusion.

Troubles vasculaires : hypertension artérielle n.a.s.

Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

On a rapporté, avec une incidence de moins de 1 %, les effets indésirables suivants chez les patients ayant reçu GLUMETZA dans l'étude contrôlée par placebo :

Troubles hématologiques : thrombocytopénie, neutropénie.

Troubles oculaires : vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : flatulence, troubles gastriques n.a.s., inconfort gastro-intestinal, selles molles, vomissements n.a.s.

Troubles généraux et aspect du site d'administration : effet indésirable n.a.s., asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, léthargie, œdème qui s'aggrave, œdème périphérique, frissons.

Infections et infestations : gastro-entérite virale n.a.s.

Investigations : diminution de la glycémie, test de la fonction hépatique anormal n.a.s., crampes musculaires, augmentation du nombre de leucocytes.

Troubles du métabolisme et de l'alimentation : hyperglycémie n.a.s.

Troubles du système nerveux : étourdissements, migraines n.a.s., paresthésie, syncope, tremblements.

Troubles de l'appareil génital et des seins : dysfonction sexuelle n.a.s.

Troubles respiratoires : rhinorrhée, congestion des sinus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'emploi de certains médicaments antidiabétiques, particulièrement les sulfamides hypoglycémisants et les « glitazones » comme la rosiglitazone et la pioglitazone peuvent potentialiser les effets de la metformine. Cet effet potentialisateur a permis d'accroître le nombre d'associations médicamenteuses dans le traitement du diabète de type 2 et d'améliorer le contrôle de la HbA_{1c}. On doit surveiller attentivement l'administration simultanée de médicaments qui se potentialisent l'un l'autre afin de prévenir une réaction hypoglycémique, surtout chez le patient qui prend d'autres médicaments ayant eux-mêmes le pouvoir de potentialiser leurs effets. Par exemple, l'effet des sulfonyles peut être potentialisé par les sulfamides d'action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol. La metformine peut également potentialiser les effets de l'insuline.

GLUMETZA et les sulfonyles : Avec l'administration concomitante de GLUMETZA et de sulfonyle (SU), on peut obtenir le contrôle désiré de la glycémie en ajustant la dose de chaque médicament. Une étude d'interactions à dose unique chez des sujets sains a mesuré l'influence du

glyburide sur le profil pharmacocinétique de GLUMETZA. L'administration concomitante de GLUMETZA et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique de la metformine, puisque l'ASC, la C_{\max} et la T_{\max} sont demeurées inchangées. Les changements pharmacodynamiques n'ont pas été évalués dans cette étude (**voir Posologie et administration : traitement concomitant avec GLUMETZA et les sulfonyles orales**). Dans une étude clinique chez des patients souffrant de diabète de type 2 et qui avaient été traités antérieurement au glyburide, le traitement avec une association de GLUMETZA plus glyburide a résulté en une baisse significative de la HbA_{1c} entre les valeurs initiales et finales, comparativement au traitement par la SU seule (voir Pharmacologie clinique, études cliniques). Avec l'administration concomitante de GLUMETZA et d'une sulfonyle, existe le risque d'hypoglycémie associé au traitement par la sulfonyle. Les précautions appropriées doivent être prises. Si le patient n'a pas répondu de façon satisfaisante après un à trois mois de traitement concomitant avec la dose maximale de GLUMETZA et la dose maximale d'une sulfonyle, il faudrait considérer d'autres alternatives de traitement, incluant le passage à l'insuline.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, aussi la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, est moins grande que dans le cas des sulfonyles, qui se lient fortement à ces protéines.

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, les caractéristiques pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérées par la prise simultanée de metformine par le volontaire sain.

Les médicaments qui tendent à accroître la glycémie et qui peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique comprennent les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénothiazine, les produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les agents sympathomimétiques, les antagonistes du calcium et l'isoniazide. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit un de ces agents et GLUMETZA ou GLUMETZA (SB) afin de préserver l'équilibre glycémique.

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

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

Agents cationiques : (amiloride, cimétidine, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtère, triméthoprime et vancomycine) En théorie, ces médicaments qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinaires peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine ont été observées. La cimétidine, un bloqueur des récepteurs H₂, inhibe de façon concurrentielle la sécrétion tubulaire de metformine, diminuant ainsi son élimination et augmentant sa biodisponibilité. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans cette étude à dose unique. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'adapter avec soin la dose de metformine ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinaires.

L'anticoagulant phenprocoumone : on a fait état d'une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone, un anticoagulant, quand cet agent est administré en concomitance avec la metformine. Par conséquent, les patients qui prennent de la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K doivent faire l'objet d'une surveillance étroite si elles reçoivent également la metformine. Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par la metformine peut provoquer un allongement important du temps de Quick, donc un accroissement du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) ont été conçus pour être administrés avec des aliments. On doit les prendre avec des aliments afin de favoriser une libération et une absorption complète de la dose de metformine. Dans une étude à dose unique portant sur le comprimé à 500 mg administré à des volontaires sains qui étaient à jeun ou qui avaient pris un repas riche en matières ou à teneur en gras réduite de 30 % selon les recommandations de l'AHA, on a observé une augmentation l'AUC et un délai de la T_{\max} comparé au groupe à jeun. L'augmentation de l'ASC était beaucoup plus marquée quand le médicament était administré avec un repas riche en matières grasses. Il n'y avait aucune différence dans la C_{\max} . Dans une étude pharmacocinétique ouverte par scintigraphie auprès de volontaires, on a évalué GLUMETZA à 500 mg administré avec des repas contenant diverses proportions de matières grasses. Le temps de rétention gastrique et l'exposition systémique de la metformine étaient plus élevés dans le groupe ayant pris un repas riche en matières grasses que dans le groupe ayant pris un repas à teneur en gras réduite de 30 % recommandé par l'AHA, ce

qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet d'obtenir une libération prolongée de metformine.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établis.

Effets du médicament sur le style de vie

Quand ils prennent GLUMETZA et GLUMETZA (SB), les patients doivent être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool, autant aiguë que chronique, car la consommation d'alcool peut potentialiser les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. (**voir Contre-indications**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On doit prendre les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) avec des aliments afin de favoriser une libération optimale de la dose de metformine dans la circulation systémique. (Veuillez consulter les Interactions avec les médicaments et les aliments et le Mode d'action et pharmacologie clinique, pharmacocinétique). Chez les patients adultes souffrant de diabète de type 2, il faut individualiser la posologie pour chaque patient et déterminer la dose minimale de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas. Il n'y a pas de régime posologique fixe de chlorhydrate de metformine pour le traitement des patients hyperglycémiques.

Il faut mettre fin au traitement quand l'administration d'emblée de la dose maximale recommandée n'occasionne pas une diminution satisfaisante de la glycémie. Chez certains diabétiques, l'administration du médicament sur une courte période peut suffire à corriger une glycémie temporairement déséquilibrée.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose initiale de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) devrait être de 1000 mg une fois par jour, pris avec le repas du soir. On doit prendre les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) avec des aliments afin de favoriser une libération optimale de la dose de metformine dans la circulation systémique. On recommande une augmentation graduelle de la dose par paliers de 500 mg par semaine afin d'atténuer les effets indésirables gastro-intestinaux et de permettre de déterminer la dose minimale requise pour obtenir un contrôle glycémique adéquat.

La dose quotidienne maximale ne devrait pas excéder 2000 mg/jour, pris avec le repas du soir. Les comprimés devraient être avalés entiers, avec un verre d'eau. Durant la période initiale de traitement et l'ajustement de la posologie, on devrait utiliser le test de glycémie à jeun afin d'évaluer la réponse thérapeutique à GLUMETZA et GLUMETZA (SB) et de déterminer la dose minimale efficace pour le patient. Il faut choisir avec soin la dose du médicament chez les personnes âgées et la déterminer en se basant sur une surveillance étroite et à intervalles réguliers de la fonction rénale. Généralement, les patients âgés ne devraient pas recevoir la dose maximale de metformine.

Passage d'un autre traitement antidiabétique

Aucune période de transition n'est habituellement nécessaire lorsqu'un patient passe d'un agent hypoglycémiant oral standard, autre que le chlorpropamide, à GLUMETZA ou GLUMETZA (SB). On a fait passer des patients de la metformine à libération immédiate à GLUMETZA ou GLUMETZA (SB) une fois par jour sans aucun incident (**Partie II, Renseignements scientifiques, Essais cliniques**). Suite au passage de la metformine IR à GLUMETZA ou GLUMETZA (SB), on doit surveiller étroitement la glycémie et faire les ajustements posologiques nécessaires. Lorsqu'un patient passe du chlorpropamide, il faut faire preuve de prudence durant les deux premières semaines en raison de la rétention prolongée de chlorpropamide dans l'organisme qui pourrait entraîner un chevauchement des effets du médicament et la possibilité d'une hypoglycémie.

Administration concomitante de GLUMETZA ou de GLUMETZA (SB) et d'une sulfonylurée orale chez les adultes

Si le patient n'a pas répondu à l'administration de la dose maximale de GLUMETZA ou de GLUMETZA (SB) en monothérapie durant quatre semaines, on devrait considérer l'addition progressive d'une sulfonylurée orale tout en continuant l'administration de GLUMETZA ou de GLUMETZA (SB) à la dose maximale, même si l'administration d'une sulfonylurée s'était soldée par un échec en première ou deuxième intention. Lors de l'administration concomitante de metformine et d'une sulfonylurée, le contrôle de la glycémie désiré peut être atteint en ajustant la posologie de chaque médicament. Dans un essai clinique portant sur des patients atteints de diabète de type 2 et traités préalablement au glyburide, à raison de 15 mg/jour, on a comparé l'efficacité de GLUMETZA en association avec le glyburide à l'efficacité du glyburide employé seul (placebo), à contrôler la glycémie en mesurant les réductions importantes de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, de la fructosamine et de la réponse glycémique comparé aux

valeurs initiales (**Partie II, Renseignements scientifiques, Essais cliniques**). Il faudrait déterminer la dose minimale effective de chaque médicament. Le risque d'hypoglycémie existe lors de l'administration concomitante de GLUMETZA ou de GLUMETZA (SB) et d'une sulfonylurée. Il faut prendre les précautions appropriées (voir la notice d'accompagnement de la sulfonylurée en question). Si le patient n'a pas répondu de façon satisfaisante après un à trois mois de traitement concomitant avec la dose maximale de GLUMETZA ou de GLUMETZA (SB) et la dose maximale d'une sulfonylurée, il faudrait considérer d'autres alternatives de traitement, incluant le passage à l'insuline.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose de GLUMETZA ou de GLUMETZA (SB), vous devriez la prendre dès que possible, avec des aliments. Cependant s'il n'y a que dix heures avant la prochaine dose, sautez la dose oubliée et retournez à votre posologie habituelle. Ne doublez pas la dose. Si le patient se sent mal ou si le test de glucose à domicile indique des taux élevés, on devrait communiquer avec un médecin.

Administration

On doit prendre les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) avec des aliments et les avaler entiers, avec un verre d'eau.

Ne pas couper ou écraser les comprimés.

Do not break or crush tablets.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec GLUMETZA et GLUMETZA (SB). On pourrait s'attendre à des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : malaise épigastrique, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaise et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut exclure la possibilité d'une acidose lactique. On devrait immédiatement communiquer avec un médecin pour déterminer si le traitement devrait être interrompu et instaurer les mesures de soutien appropriées. Pour le traitement d'une surdose suspectée, communiquez avec votre Centre antipoison régional.

Des cas de surdose ont été rapportés avec le chlorhydrate de metformine, incluant l'ingestion de quantités supérieures à 50 grammes. On a rapporté une hypoglycémie dans environ 10 % des cas, mais on n'a pas été établi de relation causale avec le chlorhydrate de metformine. On a rapporté une acidose lactique dans environ 32 % des cas de surdosage à la metformine (voir Mises en garde et précautions). La metformine peut être dialysées avec une clairance allant jusqu'à 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Donc l'hémodialyse pourrait être utile pour retirer une accumulation de médicament des les patients chez qui on soupçonne un surdosage à la metformine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de metformine est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant et est couramment utilisé dans le traitement du diabète sucré de type 2 (diabète non insulino-dépendant [DNID]). La metformine permet d'améliorer la maîtrise de la glycémie en augmentant la sensibilité à l'insuline dans le foie et les muscles et en diminuant l'absorption gastro-intestinale et la production hépatique de glucose. Cependant, elle ne stimule pas la production d'insuline et donc n'est pas associée à l'hypoglycémie. L'amélioration du contrôle métabolique obtenue avec la metformine n'entraîne pas de gain de poids et pourrait résulter en une perte de poids. On a démontré que les effets bénéfiques de la metformine comprennent également des améliorations dans les facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires, incluant le profil lipidique, la fibrinolyse et le poids corporel.

Mode d'action

La metformine est un agent antihyperglycémiant qui améliore la tolérance au glucose chez les patients souffrant de diabète de type 2, en réduisant la glycémie basale et postprandiale. Son mode d'action pharmacologique est différent de celui des autres classes d'agents antihyperglycémiant oraux. La metformine diminue la production hépatique de glucose, réduit l'absorption intestinale du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant le captage et l'utilisation périphérique du glucose. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 ni chez les sujets normaux (sauf dans des circonstances exceptionnelles, **voir Mises en garde et précautions**) et n'entraîne pas d'hyperinsulinémie. Durant le traitement à la metformine, la sécrétion d'insuline demeure inchangée tandis que l'insulinémie à jeun et la réponse insulinémique durant la journée peuvent en fait diminuer.

Aux doses thérapeutiques, la metformine n'abaisse pas la glycémie chez l'humain ou l'animal non diabétique. On a démontré que l'administration orale de metformine est efficace pour abaisser la glycémie chez la souris rendue diabétique par la streptozocine, la souris KK génétiquement diabétique, le rat femelle fa/fa et le rat rendu diabétique par l'alloxane. En plus de ses effets antihyperglycémiant, on a démontré que la metformine possédait des effets hypolipidémiques et qu'elle pouvait améliorer de façon importante la progression et la régression des lésions athérosclérotiques. On a également démontré que la metformine pouvait spontanément abaisser la tension artérielle chez des rats hypertendus, soit par des effets sympatho-inhibiteurs, un effet direct sur la réponse du muscle lisse vasculaire à la noradrénaline ou une atténuation de l'hyperinsulinémie.

L'effet antihyperglycémiant de la metformine ne semble pas résulter d'effets sur l'insulinémie ou sur les concentrations de glucagon. Bien que certaines études aient démontré que la metformine favorise la fixation des récepteurs insuliniques ou une augmentation du nombre de récepteurs à faible affinité, on pense généralement que les effets antihyperglycémiant de la metformine n'ont que peu de relation avec la liaison de l'insuline et ses effets sur la fixation aux récepteurs et leur nombre ne sont pas directement liés à ses effets métaboliques et cliniques. On a écarté un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline pour expliquer ses effets

antihyperglycémiant parce que la metformine n'augmente pas les taux d'insuline en circulation et l'on n'a pu démontrer expérimentalement qu'elle stimule la sécrétion d'insuline. Bien que le mode d'action hypoglycémique précis de la metformine ne soit pas entièrement élucidé, on croit qu'il pourrait interrompre le processus d'oxydation mitochondriale dans le foie et corriger les anomalies dans le métabolisme intracellulaire du calcium dans les tissus sensibles à l'insuline (foie, muscles squelettiques et adipocytes) et les tissus cardiovasculaires.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de GLUMETZA a été déterminé suite à onze études différentes où l'on a administré à des volontaires adultes sains des doses uniques et multiples par voie orale.

Absorption :

Après l'administration orale d'une dose unique de comprimés à libération prolongée de GLUMETZA à 1000 mg une fois par jour après un repas, le temps requis pour atteindre la concentration plasmatique maximale de metformine (T_{max}) est d'environ 7 à 8 heures. Dans les études à doses uniques et multiples administrées à des sujets sains, une dose de metformine à 1000 mg une fois par jour a produit une exposition systémique équivalente à celle obtenue lors de l'administration deux fois par jour de 500 mg de metformine à libération immédiate, tel que mesurée par l'aire sous la courbe (ASC).

L'administration orale de GLUMETZA à des doses de 500 à 2500 mg une fois par jour a résulté en augmentations de l'ASC et de la C_{max} non proportionnelles à la dose. Les valeurs moyennes de la C_{max} étaient de 473 ± 145 , 868 ± 223 , 1171 ± 297 et de 1630 ± 399 ng/mL pour des doses unquotidiennes de 500, 1000, 1500 et 2500 mg, respectivement. Pour l'ASC, les valeurs moyennes étaient de 3501 ± 796 , 6705 ± 1918 , 9299 ± 2833 et de 14161 ± 4432 ng·hr/mL pour des doses unquotidiennes de 500, 1000, 1500 et 2500 mg, respectivement.

Des repas à teneur faible et élevée en matières grasses ont augmenté l'exposition systémique (tel que mesurée par l'ASC) de comprimés à libération prolongée de GLUMETZA d'environ 38 et 73 %, respectivement, par rapport à l'administration à jeun. Les deux types de repas ont prolongé la T_{max} de la metformine d'environ 3 heures, mais la C_{max} n'a pas été affectée. Dans une étude pharmacocinétique ouverte par scintigraphie auprès de volontaires sains, on a évalué GLUMETZA à 500 mg administré avec des repas contenant diverses proportions de matières grasses. Le temps de rétention gastrique et l'exposition systémique de la metformine étaient plus élevés dans le groupe ayant pris un repas riche en matières grasses que dans le groupe ayant pris un repas à teneur en gras réduite de 30 % recommandé par l'AHA, ce qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet d'obtenir une libération prolongée de metformine. Pour les temps de transit inférieur à 7 heures comme c'est parfois le cas des repas à teneur en gras réduite de 30 % recommandé par l'AHA, l'absorption de la metformine pourrait être réduite de façon presque proportionnelle à la réduction du temps de transit dans le tractus gastro-intestinal supérieur.

Distribution :

Le volume de distribution apparent (V/F) de la metformine après l'administration orale d'une dose orale unique de 850 mg de chlorhydrate de metformine à libération immédiate était en moyenne de 654 ± 358 L. À des doses de 500 à 1500 mg, la biodisponibilité orale absolue de metformine est de 50 à 60 %. Le médicament n'est pas lié aux protéines et, par conséquent, a un volume de distribution élevé, et une accumulation maximale dans les parois de l'intestin grêle. Une partie de la metformine se concentre dans les érythrocytes, probablement avec le temps. Aux doses cliniques et aux schémas posologiques habituels, sa concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte en 24 à 48 heures et demeure généralement inférieure à 1 µg/mL.

Métabolisme :

Des études sur l'administration intraveineuse de doses uniques chez des sujets normaux montrent que la metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et qu'elle n'est ni métabolisée dans le foie (aucun métabolite n'a été mis en évidence chez l'humain) ni excrétée par voie biliaire. La clairance rénale est d'environ 3,5 fois plus élevée que celle de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après administration par voie orale, environ 90 % du médicament absorbé est éliminé par les reins au cours des 24 premières heures, la demi-vie d'élimination étant de 6,2 heures environ. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, indiquant que la masse des érythrocytes pourrait être l'un des compartiments de distribution.

Excrétion :

La metformine demeure inchangée dans l'organisme et est éliminée sous forme inchangée par excrétion rénale rapide (grâce à la filtration glomérulaire et possiblement la sécrétion tubulaire). L'insuffisance rénale ralentit l'élimination et peut entraîner une accumulation de la metformine.

La demi-vie d'élimination plasmatique apparente de la metformine suite à l'administration d'une dose unique de comprimés de GLUMETZA est d'environ 8 heures. Les résultats d'une étude de la proportionnalité des doses portant sur l'administration par voie orale de GLUMETZA de 500 mg à 2500 mg une fois par jour, indique une absence de proportionnalité des doses, puisque l'ASC et la C_{max} ont augmenté de façon non-linéaire aux doses administrées. L'administration concomitante avec le glyburide (DiaBeta®) n'entraîne pas de changement dans l'exposition maximale et systémique à la metformine (**Partie II : Renseignements scientifiques, Essais cliniques**).

Populations et conditions particulières**Pédiatrie :**

Aucune étude sur la pharmacocinétique de GLUMETZA ou de GLUMETZA (SB) chez l'enfant n'a été menée.

Gériatrie :

Des données limitées provenant d'études contrôlées de la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine chez des personnes âgées en bonne santé laissent supposer que la clairance plasmatique de la metformine est moins élevée, que sa demi-vie est prolongée et que sa C_{max} est

augmentée comparativement à celles de jeunes sujets bien portants. Selon ces données, il semble que le changement des paramètres pharmacocinétiques de la metformine avec l'âge s'explique principalement par une altération de la fonction rénale. (**voir Mises en garde et précautions, Populations particulières**).

Sexe :

Dans les études pharmacocinétiques chez des volontaires sains, il n'y avait pas de différences importantes entre les hommes et les femmes quant à l'ASC (hommes = 268, femmes = 293) et la $t_{1/2}$ (hommes = 229, femmes = 260). Cependant, la C_{max} de la metformine était légèrement plus élevée chez les femmes (rapport C_{max} femmes/hommes = 1,4). La différence de C_{max} en fonction du sexe n'est probablement pas cliniquement importante.

Race :

On n'a porté aucune conclusion définitive sur les différences dans le profil pharmacocinétique de GLUMETZA selon la race en raison du nombre différent de sujets dans chaque groupe racial. Cependant, les données suggèrent une tendance vers des valeurs plus élevées de la C_{max} et de l'ASC pour la metformine chez les sujets asiatiques comparé aux caucasiens, aux hispaniques et aux sujets de race noire. Les différences entre les groupes asiatiques et caucasiens ne sont probablement pas importantes.

Insuffisance hépatique :

Aucune étude sur la pharmacocinétique de GLUMETZA ou de GLUMETZA (SB) n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Chez les sujets dont la fonction rénale est réduite (d'après la mesure de la clairance de la créatinine), la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et sa clairance rénale est abaissée dans la même proportion que celle de la créatinine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) (chlorhydrate de metformine) à une température de 15 à 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA sont disponibles en teneurs de 500 et 1000 mg.

Chaque comprimé de GLUMETZA à libération prolongée de 500 mg contient également les ingrédients suivants : hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, polyéthylène oxyde, polysorbate, dioxyde de titane.

Les comprimés de GLUMETZA à 500 mg sont des comprimés pelliculés blancs, de forme ovale, marqués en creux « M 500 ».

Chaque comprimé de GLUMETZA à libération prolongée de 1000 mg contient également les ingrédients suivants : silice colloïdale, crospovidone, béhénate glycérolique, alcool polyvinylique, dispersion de polyacrylate, hypromellose, talc, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, émulsion de siméthicone, polysorbate, gomme-laque, oxyde de fer noir, macrogol, alcool butylique, carmine d'indigo, jaune soleil FCF et rouge allura AC.

Les comprimés de GLUMETZA à 1000 mg sont des comprimés pelliculés blancs, de forme ovale, marqués « M 1000 ».

Chaque comprimé de GLUMETZA (SB) à libération prolongée de 1000 mg contient également les ingrédients suivants : silice colloïdale, crospovidone, décanedioate de dibutyle, éthylcellulose, béhénate glycérolique, alcool polyvinylique, povidone.

Les comprimés de GLUMETZA (SB) à sont des comprimés blancs, de forme ovale, marqués « M 1000 ».

GLUMETZA à 500 mg : flacons de 30, 100 et 500 comprimés.

GLUMETZA à 1000 mg : flacons de 7, 30 et 90 comprimés.

GLUMETZA (SB) à 1000 mg : flacons de 30, 90, 500 et 1000 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

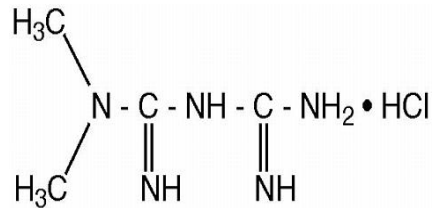
Principe actif

Dénomination commune : chlorhydrate de metformine

Dénomination chimique : 1,1-dimethylbiguanide hydrochloride

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ MM 165,63

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche dont la formule moléculaire est $C_4H_{11}N_5HCl$ et le poids moléculaire est de 165,63. Il est soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme. Le pKa de la metformine est de 12,4. Le pH d'une solution contenant 1 % de chlorhydrate de metformine dans l'eau est de 6,68. Les comprimés de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) consistent en préparations à libération modifiée qui contiennent 500 ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Quatre études cliniques ont été menées chez des patients atteints de diabète de type 2 afin de déterminer l'innocuité et l'efficacité des comprimés à libération prolongée de GLUMETZA, tel que démontré au tableau 4 qui suit.

Tableau 4 Essais sur l'innocuité et l'efficacité de GLUMETZA

Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Phase 2, randomisée, en double aveugle, à groupe parallèle, contrôlée par substance active, avec escalade de doses, multicentrique	1000 - 2000 mg/jour, par voie orale durant 4 semaines	163	54,6 (31-77)	83 H/ 80 F
Phase 3, randomisée, en double aveugle, à groupe parallèle, contrôlée par substance active, de non-infériorité, multicentrique	1500 - 2000 mg/jour, par voie orale durant 24 semaines	706	54 (24-79)	380 H/ 326 F
Étude ouverte, phase 3 prolongation de l'étude 81-0003, randomisée, en double aveugle, contrôlée par substance active, multicentrique	2000 mg par voie orale durant 24 semaines	245	56 (26-78)	135 H/ 110 F
Phase 3, randomisée, en double aveugle, à groupe parallèle, contrôlée par substance active et placebo (addition), multicentrique	1500 - 2000 mg/jour, par voie orale durant 24 semaines	575	53 (25-80)	314H/ 261F

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par substance active, de détermination de la dose, à groupe parallèle, on a comparé GLUMETZA 1500 mg une fois par jour, GLUMETZA 1500 par jour en doses fractionnées (500 mg le matin et 1000 mg en soirée) et GLUMETZA 2000 mg une fois par jour à la metformine à libération immédiate (IR) 1500 mg par jour en doses fractionnées (500 mg le matin et 1000 mg en soirée) (**tableau 5**). On a entrepris le traitement à la metformine IR à une dose de 500 mg 2 f.p.j. durant une semaine, suivi de 500 mg au déjeuner et 1000 mg au souper à partir de la deuxième semaine. La période d'ajustement posologique de trois semaines a été suivie d'une période supplémentaire de 21 semaines à la posologie déterminée au hasard. Tous les régimes posologiques de GLUMETZA étaient au moins aussi efficaces que la metformine IR sur tous les aspects du contrôle de la glycémie. La posologie unique quotidienne de GLUMETZA était aussi efficace que la posologie biquotidienne du produit à libération immédiate habituellement prescrite.

Tableau 5 Changements moyens \pm ET dans les valeurs initiales et finales de la HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids pour les groupes ayant reçu GLUMETZA et la metformine IR (étude de 24 semaines)

Paramètres	GLUMETZA			Metformine IR 1500 mg matin/soir (n = 174)	Traitement dans l'ensemble Valeur P
	1500 mg QD (n = 178)	1500 mg AM/PM (n = 182)	2000 mg QD (n = 172)		
HbA_{1c} (%)					
n	169	175	159	170	
Valeur initiale	8,22 \pm 0,25	8,50 \pm 0,24	8,26 \pm 0,24	8,70 \pm 0,25	0,483
Changement moyen \pm ET à la visite finale	-0,73 \pm 0,12	-0,74 \pm 0,12	-1,06 \pm 0,12	-0,70 \pm 0,12	0,013
Différence moyenne \pm ET comparé à la metformine IR	-0,03 \pm 0,12	-0,04 \pm 0,12	-0,36 \pm 0,12	S/O	
IC à 95 % pour la différence	(-0,32, 0,26)	(-0,33, 0,25)	(-0,65, -0,06)		
Glycémie à jeun (mg/dL)					
n	175	179	170	172	
Valeur initiale	190,0 \pm 9,9	192,5 \pm 9,9	183,9 \pm 9,9	196,5 \pm 11,2	0,855
Changement moyen \pm ET à la visite finale	-38,5 \pm 4,4	-31,8 \pm 4,4	-42,0 \pm 4,5	-32,1 \pm 4,5	0,051
Différence moyenne \pm ET comparé à la metformine IR	-6,4 \pm 4,4	0,2 \pm 4,3	-9,9 \pm 4,4	S/O	
IC à 95 % pour la différence	(-15,0, 2,1)	(-8,3, 8,7)	(-18,5, -1,3)		
Poids (kg)					
n	176	180	171	173	
Valeur initiale	88,17 \pm 3,66	90,50 \pm 3,66	87,73 \pm 3,66	88,72 \pm 3,87	0,954
Changement moyen \pm ET à la visite finale	-0,93 \pm 0,40	-0,68 \pm 0,40	-1,10 \pm 0,40	-0,85 \pm 0,41	0,753
Différence moyenne \pm ET comparé à la metformine IR	-0,09 \pm 0,40	0,17 \pm 0,39	-0,26 \pm 0,40	S/O	
IC à 95 % pour la différence	(-0,86, 0,69)	(-0,61, 0,94)	(-1,04, 0,52)		

Les patients qui ont complété cette étude de 24 semaines ont ensuite participé à une étude de 24 semaines durant laquelle ils ont reçu 2000 mg/jour de GLUMETZA afin d'évaluer l'innocuité à long terme de GLUMETZA et la durée de son efficacité. Cela a permis à 158 patients de recevoir un traitement continu avec GLUMETZA de 1500 à 2000 mg/jour (56 patients ont reçu 2000 mg/jour) durant une période cumulative de 48 semaines. Le traitement au GLUMETZA a permis d'obtenir des taux stables de la HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de FPG fructosamine plasmatique durant une période de 24 semaines, allant du début à la fin de l'étude ouverte. Quelque soit leur traitement précédent durant l'étude à double insu, tous les groupes de traitement ont présenté des baisses semblables de la HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la fructosamine plasmatique durant la période cumulative de 48 semaines du début de l'étude à double insu à la fin de l'étude ouverte..

On a enrôlé dans une étude multicentrique à double insu, randomisée, contrôlée par placebo (addition), des patients souffrant de diabète sucré de type 2 récemment diagnostiqués, traités au moyen d'une diète et d'exercices ou qui avaient reçu une monothérapie avec la metformine, des sulfonylurées, des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, thiazolidinédiones ou des méglinitides, ou qui ont été traités avec une association de metformine/glyburide à des doses allant jusqu'à 1000 mg de metformine + 10 mg de glyburide par jour (ou des doses équivalentes de glipizide ou de glimépiride jusqu'à la moitié de la dose thérapeutique maximale). Ces patients ont reçu un dose stable de glyburide durant une période de 6 semaines et ont été répartis au hasard pour recevoir un des quatre traitements suivants : placebo + glyburide (glyburide seul); GLUMETZA 1500 mg une fois par jour + glyburide, GLUMETZA 2000 mg une fois par jour + glyburide, ou glyburide + GLUMETZA 1000 mg deux fois par jour + glyburide. Une période d'ajustement de la dose de GLUMETZA de trois semaines a été suivie d'un traitement d'entretien de 21 semaines. On a noté, entre les valeurs initiales et finales, une baisse des concentrations moyennes de HbA_{1c} dans les groupes sous GLUMETZA + glyburide (changement moyen : -0,74 %; IC à 95 % : -0,85, -0,64), mais presque aucun changement dans le groupe sous glyburide seul (changement moyen : 0,08 %; IC à 95 % : -0,08, 0,25) (voir **tableau 6**). La différence dans les changements de concentrations en HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales entre les groupes recevant les traitements en association et le groupe recevant la SU seule était statistiquement significative ($p < 0,001$). Les changements dans le contrôle de la glycémie étaient comparables entre les trois groupes recevant GLUMETZA + glyburide.

Table 6 Changements moyens \pm ET dans les valeurs initiales et finales de la HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids pour les groupes ayant reçu l'association GLUMETA/glyburide et ceux recevant l'association placebo/glyburide (étude de 24 semaines)

Paramètres	Groupes recevant l'association GLUMETA /glyburide (n = 431)	Groupe recevant l'association placebo/glyburide (n = 144)	Traitement dans l'ensemble valeur P
HbA_{1c} (%)			
n	416	141	
Valeur initiale	7,79 \pm 0,07	8,08 \pm 0,13	0,051
Changement moyen \pm ET à la visite finale	-0,74 \pm 0,05	-0,08 \pm 0,08	
Différence moyenne \pm ET comparé au glyburide seul	-0,82 \pm 0,09	S/O	
IC à 95 % pour la différence	(-1,00 - -0,65)		
Valeur p pour la comparaison par paire	< 0,001		
Glycémie à jeun (mg/dL)			
n	429	144	
Valeur initiale	162,0 \pm 2,7	164,0 \pm 4,7	0,719
Changement moyen \pm ET à la visite finale	-13,0 \pm 2,4	15,4 \pm 3,7	
Différence moyenne \pm ET comparé au glyburide seul	-28,4 \pm 4,0	S/O	
IC à 95 % pour la différence	(-36,2 - -20,6)		
Valeur p pour la comparaison par paire	< 0,001		
Poids (kg)			
n	430	144	
Valeur initiale	98,66 \pm 6,46	95,56 \pm 7,94	0,762
Changement moyen \pm ET à la visite finale	0,16 \pm 1,01	0,77 \pm 1,04	
Différence moyenne \pm ET comparé au glyburide seul	-0,60 \pm 0,43	S/O	
IC à 95 % pour la différence	(-1,45 - 0,24)		
Valeur p pour la comparaison par paire	0,16		

* On a administré le glyburide à raison de 10 mg au déjeuner et 5 mg au soir.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

On ne comprend pas encore complètement le mode d'action expliquant l'effet antihyperglycémiant de la metformine et plusieurs mécanismes en sont probablement responsables. Les modes d'action suivants ont été avancés : 1) augmentation de la fixation des récepteurs insuliniques; 2) diminution de l'absorption intestinale du glucose; 3) augmentation du captage cellulaire du glucose; 4) diminution de la néoglucogenèse hépatique; 5) stimulation de la glycolyse anaérobie; et 6) potentialisation de l'effet de l'insuline au niveau du récepteur ou du post-récepteur.

Aux doses thérapeutiques, la metformine n'abaisse pas la glycémie chez l'humain ou l'animal non diabétique. Cependant, on a démontré que l'administration orale de metformine est efficace pour abaisser la glycémie chez différents modèles animaux d'hyperglycémie, incluant la souris rendue diabétique par la streptozotocine, la souris KK génétiquement diabétique, le rat obèse femelle *fa/fa* et le rat rendu diabétique par l'alloxane. La metformine n'abaisse pas le niveau basal de glycémie sous le seuil physiologique normal autant chez l'animal que chez l'homme diabétique.

L'effet antihyperglycémiant de la metformine ne semble pas résulter d'effets sur l'insulinémie ou sur les concentrations de glucagon. Bien que certaines études aient démontré que la metformine favorise la fixation des récepteurs insuliniques ou une augmentation du nombre de récepteurs à faible affinité, on pense généralement que les effets antihyperglycémians de la metformine n'ont que peu de relation avec la liaison de l'insuline et ses effets sur la fixation aux récepteurs et leur nombre ne sont pas directement liés à ses effets métaboliques et cliniques. On a écarté un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline pour expliquer ses effets antihyperglycémians parce que la metformine n'augmente pas les taux d'insuline en circulation et l'on n'a pu démontrer expérimentalement qu'elle stimule la sécrétion d'insuline.

Les études chez l'animal ont démontré que la metformine inhibe l'absorption intestinale du glucose chez les animaux normaux ou diabétiques, bien que les concentrations nécessaires pour produire cet effet sont habituellement plus élevées que la marge thérapeutique. L'inhibition de l'absorption intestinale de glucose ne semble pas être entièrement responsable de la capacité de la metformine à réduire la glycémie, indiquant que d'autres modes d'action jouent un rôle. L'effet de la metformine sur l'absorption du glucose n'a pas été confirmé chez les patients diabétiques.

Plusieurs études, autant *in vitro* qu'*in vivo*, ont été menées pour déterminer les effets de la metformine sur le captage du glucose par les tissus, sur l'oxydation du glucose et sur la synthèse du glycogène. En général, la metformine potentialise le captage du glucose par les tissus induit par l'insuline, et les muscles squelettiques constituent les sites les plus importants. Cet effet semble être dû à une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du post-récepteur. On a démontré que la metformine n'a aucun effet sur l'oxydation du glucose basale ou stimulée par l'insuline dans les muscles de souris non-diabétiques mais a potentialisé l'oxydation du glucose dans les muscles de souris rendues diabétiques par la streptozotocine en présence d'insuline. La metformine a également augmenté l'oxydation basale de glucose dans les adipocytes de rats non-diabétiques. Les résultats des études sur la synthèse du glycogène sont moins concluants, la metformine n'ayant eu aucun effet ou causé une augmentation de la synthèse du glycogène stimulée par l'insuline dans les muscles squelettiques d'animaux diabétiques ou non.

Plusieurs études chez des animaux et humains diabétiques ont démontré que la metformine améliore la tolérance au glucose, un effet qui est moins prononcé ou absent chez les personnes non-diabétiques. Des études au niveau cellulaire indiquent que la metformine potentialise l'action de l'insuline et les résultats d'études *in vitro* viennent appuyer un mode d'action au niveau du post-récepteur.

En plus de ses effets antihyperglycémians, on a démontré que la metformine possède des propriétés hypolipidémiques et qu'elle permet d'améliorer la progression et la régression des lésions athérosclérotiques. On a démontré que la metformine est efficace pour freiner l'hypertriglycéridémie induite par le fructose et les matières grasses; il semble que la metformine empêche le transfert des triglycérides alimentaires du tractus gastro-intestinal au plasma et réduit le captage des lipides absorbés par les tissus adipeux.

Plusieurs études ont été menées pour déterminer les effets de la metformine sur la composition des lipoprotéines VLDL chez des animaux nourris normalement ou ayant reçu un régime riche en cholestérol. Les résultats indiquent que la metformine a produit des changements dans la composition des lipoprotéines chez les animaux ayant reçu un régime riche en cholestérol en la rapprochant de la normale. En outre, elle a produit des modifications structurelles de la VLDL qui ont entraîné un renouvellement rapide et une interaction réduite avec les éléments de fixation sur la paroi artérielle. La metformine a également modifié le métabolisme lipidique de la paroi aortique, empêchant la biosynthèse intramurale des lipides.

On a également démontré que la metformine avait abaissé la tension artérielle chez le rat spontanément hypertendu. Le mode d'action avancé pour expliquer cet effet inclut un effet sympatho-inhibiteur, un effet sur la réponse du muscle lisse vasculaire à la noradrénaline et l'atténuation de l'hyperinsulinémie.

Plusieurs études sur les interactions médicamenteuses de la metformine sont disponibles dans les ouvrages scientifiques. On a montré que la metformine augmente l'élimination de la phenprocoumone chez les patients diabétiques. Puisque les études chez le rat n'ont démontré aucun effet de la metformine sur les enzymes microsomaux hépatiques, on a avancé l'hypothèse que l'interaction médicamenteuse entre la metformine et la phenprocoumone pourrait s'expliquer par une augmentation du débit sanguin dans le foie. On a également démontré que la metformine pouvait contrecarrer les effets hyperglycémiques du diazépam et de la nifédipine.

TOXICOLOGIE

On a mené un vaste programme de toxicologie non-clinique avec la metformine, incluant des études de toxicologie à doses répétées chez le rat et le chien, une batterie d'études de génotoxicité, deux études de cancérogénécité et une évaluation complète des études de toxicité pour la reproduction.

Un aperçu du programme de toxicologie non-clinique mené sur le chlorhydrate de metformine est présenté au **tableau 7** suivant.

Tableau 7 Résumé des résultats des études de toxicologie

Type d'étude/nom	N d'animaux	Doses	NOAEL	Espèces/souches	Voie d'administration	Résultats
Tests de toxicité chronique						
Étude de 26 semaines chez le rat	160	150, 450, 900 mg/kg/j	150 mg/kg/j	Rats / Sprague-Dawley	Orale / Gavage	Réduction du gain de poids à 450 et 900 mg/kg/jour, changements dans les valeurs d'analyses en laboratoire (baisse du nombre total de leucocytes, lymphocytes et neutrophiles) et du poids de certains organes à 900 mg/kg/jour.
Étude de 39 semaines chez le chien	32	20, 40, 60, 80 mg/kg/j	80 mg/kg/j	Chiens / Beagle	Orale / Capsule	Effets liés au traitement dans la consommation de nourriture observés chez les femelles seulement à 80 mg/kg/jour.
Tests de cancérogénèse						
Étude de cancérogénicité de 26 semaines chez la souris transgénique	150	500, 1000, 2000 mg/kg/j	-	Souris / Tg.AC	Dermale	Aucun résultat. Aucun papillome au site d'administration.
Étude de cancérogénicité de 104 semaines chez le rat	400	Mâles : 150, 300, 450 mg/kg/j Femelles : 150, 450, 900, 1200 mg/kg/j	450 mg/kg/j	Rats / Sprague-Dawley	Orale / Gavage	Hyperplasie parathyroïdienne chez le mâle à toutes les doses, non observée chez les femelles. Résultats non-néoplasiques observés chez les femelles et non chez les mâles. Aucune tumérogénicité. Augmentation du poids des reins chez la femelle à des doses de 900 à 1200 mg/kg/jour.
Tests de génotoxicité						
Test d'AMES	S/O	100, 333, 1000, 5000 mcg/plaque	-	Salmonella / E.coli	S/O	Négatif
Test cytogénétique in vitro sur lymphome de souris	S/O	1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mcg/plaque	-	Souris / Cellules du lymphome	S/O	Négatif
Test cytogénétique in vivo sur micronucléus de souris	70	500, 1000, 2000 mg/kg	-	Souris ICR	Orale / Gavage	Négatif
Tests de toxicité pour la reproduction						
Partie I/II d'une étude de toxicité chez le rat (fertilité et toxicité développementale)	200	150, 450, 900 mg/kg/j	900 mg/kg/j	Rats / Sprague-Dawley; 100 mâles & 100 femelles	Oral / Gavage	Baisse du poids des organes reproducteurs à 900 mg/kg/jour.
Partie III de l'étude de toxicité chez le rat (toxicité pré et post-natale)	100	150, 300, 600 mg/kg/j	150 mg/kg/j	Rats / Sprague-Dawley; femelles accouplées	Orale / Gavage	Perte de poids chez la femelle F1 et baisse de consommation de nourriture à 300 et 600 mg/kg/jour.
Partie II de l'étude de toxicité chez le lapin (toxicité développementale chez le lapin)	80	30, 60, 90 mg/kg/j	> 90 mg/kg/j	Lapines / blanc de Nouvelle-Zélande enceintes	Orale / tube stomacal	Aucun effet sur les organes externes, les tissus mous et aucune malformation squelettique.
Étude de transition avec la forme posologique finale						
Étude de transition chez le chien	70	250, 500, 1000 mg/j	250 mg/j	Chiens Beagle	Orale	Grave perte de poids et signes cliniques à des doses de 500 mg/jour et plus.

RÉFÉRENCES

- Aljabri K, Kosak SE, Thompson DM. Addition of Pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *American Journal of Medicine*. 2004 Feb 15;116(4): 276-278
- Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B, Sengul A, Ucak S, Ersoy O, Karul S. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin in secondary OAD failure. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5:371-378
- Dailey GE, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med*. 2004 Feb 15;116(4):223-9.
- Dunn C, Peters D. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs*. 1995; 49(5):721-749.
- Fujita H, Narita T, Yoshioka N, Hosoba M, Ito S. A case of megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency precipitated in a totally gastrectomized type II diabetic patient following the introduction of metformin therapy. *Endocr J* 2003;50:483-484
- Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab*. 2003, 29, 6S28 - 6S35.
- Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini F, Velussi M, Carle F, Testa R et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. 1999 British Diabetic Association. *Diabetic Medicine*, 16, 1016-1024.
- Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers JR. Metformin: An Update. 2002. *Annals of Internal Medicine*. Volume 137, Number 1, E-25-E33.
- Leverve XM, Guigas B, Detaille D, Batandier C, Koceir EA, Chauvin C, et al. Mitochondrial metabolism and type-2 diabetes: a specific target of metformin. *Diabetes Metab*. 2003, 29, 6S88-6S94.
- Malone JK, Beattie SD, Campaigne BN, Johnson PA, Howard AS, Milicevic Z. Therapy after single oral agent failure: adding a second oral agent or an insulin mixture. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2003 Dec; 62(3): 187-195
- Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):136-41
- Papoushek C. The “glitazones”: rosiglitazone and pioglitazone. *J Obstetrics and Gynecology Canada*. 2003; 25:853-857.
- Poulsen MK, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin as part in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003 Dec; 26(12):3273-9.
- Scarpello JHB. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab* 2003, 29, 6S36-6S43.

Setter SM, Iltz JL, Thams J, Campbell RK. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy. *Clin. Ther* 2003; 25: 2991-3026.

Slama G. The potential of metformin for diabetes prevention. *Diabetes Metab* 2003, 29, 6S104 - 6S111.

Standl E. Metformin: drug of choice for the prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications in high-risk subjects. *Diabetes Metab.* 2003, 29, 6S121-6S122.

Vague P. Is metformin more than an oral hypoglycaemic agent? *Diabetes Metab.* 2003, 29, 6S5-6S7.

Wiernsperger and C. J. Bailey. The Antihyperglycaemic Effect of Metformin: Therapeutic and Cellular Mechanisms. 1999 *Drugs*; 58 Suppl. 1 1:31-39

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effects of intensive blood -glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-865.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

GLUMETZA[®] et GLUMETZA[®] (SB) (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée suite à l'approbation de la vente au Canada de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de GLUMETZA et GLUMETZA (SB). Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) sont utilisés en complément à la diète et à l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2. Ces personnes sont incapables de produire suffisamment d'insuline et elles ne répondent pas normalement à l'insuline produite par leur organisme.

Les effets de ce médicament :

Les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB) (chlorhydrate de metformine) permettent de maîtriser votre glycémie en :

- aidant à rendre plus efficace l'insuline produite naturellement par votre organisme;
- en réduisant la quantité de sucre produite par votre foie;
- en réduisant la quantité de sucre absorbée par vos intestins.

Quand est-il déconseillé de l'utiliser?

Ne pas utiliser GLUMETZA et GLUMETZA (SB) si :

- vous avez une allergie connue à la metformine ou l'un des ingrédients que l'on retrouve dans les comprimés à libération prolongée de GLUMETZA et GLUMETZA (SB);
- vous souffrez d'un diabète instable ou de type 1 (insulinodépendant);
- vous souffrez d'acidose métabolique aiguë ou chronique ou d'acidocétose diabétique compliquée ou non de coma;
- vous avez des antécédents d'acidose lactique;
- vous souffrez de dysfonction hépatique grave;
- vous souffrez de collapsus cardiovasculaire ou

- d'insuffisance cardio-respiratoire;
- vous souffrez de néphropathie ou de dysfonction rénale;
- vous consommez beaucoup d'alcool;
- vous subirez des examens radiologiques où l'on vous injectera des produits de contraste iodés;
- avant une intervention chirurgicale ou durant la phase de récupération;
- vous souffrez d'une infection grave;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

L'ingrédient médicamenteux est :

Chaque comprimé contient 500 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

GLUMETZA à 500 mg : hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, polyéthylène oxyde, polysorbate, dioxyde de titane.

GLUMETZA à 1000 mg : silice colloïdale, crosprovidone, biphénate glycérylique, alcool polyvinylique, dispersion de polyacrylate, hypromellose, talc, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, émulsion de siméthicone, polysorbate, gomme-laque, oxyde de fer noir, macrogol, alcool butylique, carmine d'indigo, jaune soleil FCF et rouge allura AC.

GLUMETZA (SB) à 1000 mg : silice colloïdale, crosprovidone, décanedioate de dibutyle, éthylcellulose, biphénate glycérylique, alcool polyvinylique, povidone.

Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir la partie I de la monographie du produit.

Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération prolongée : chaque comprimé contient 500 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions graves

GLUMETZA et GLUMETZA (SB) pourraient être rarement associés à une affection grave, pouvant être mortelle, appelée acidose lactique (voir Acidose lactique ci-dessous).

Vous devriez éviter de consommer de l'alcool si vous prenez GLUMETZA ou GLUMETZA (SB) (voir la section sur l'acidose lactique ci-dessous).

AVANT d'utiliser GLUMETZA et GLUMETZA (SB), parlez à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez :

- § des antécédents de maladie rénale;
- § vous êtes âgés de plus de 80 ans et vos reins n'ont PAS été examinés;
- § une maladie du foie;
- § une acidose métabolique (comme une acidocétose diabétique);
- § une crise cardiaque récente;
- § un accident vasculaire cérébral récent;
- § une infection grave;
- § une déshydratation;
- § une intervention chirurgicale prévue;
- § des examens radiologiques prévus;
- § êtes enceinte, allaitez ou prévoyez devenir enceinte;
- § une déficience en vitamine B-12 ou en acide folique;
- § consommez de l'alcool.

Acidose lactique

GLUMETZA et GLUMETZA (SB) pourraient être rarement associés à une affection grave, pouvant être mortelle, appelée acidose lactique.

En raison du risque possible d'acidose lactique, vous devriez parler à votre médecin si vous prenez GLUMETZA ou GLUMETZA (SB) et si vous :

- développez ou ressentez une aggravation d'une maladie du cœur et en particulier d'une insuffisance cardiaque
- développez une affection médicale grave, une infection grave ou un AVC.

Les signes et symptômes d'une acidose lactique sont les suivants : inconfort, douleur musculaire, difficulté à respirer ou respiration rapide, extrême fatigue, faiblesse, problèmes et douleurs gastriques, grelotter, pression sanguine basse ou battements du cœur faibles ou irréguliers.

Si vous ressentez un de ces effets secondaires, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez toujours votre médecin ou votre pharmacien de tout médicament que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnances ou non ou d'herbes médicinales. Les médicaments dont on doit surveiller davantage la posologie ou les effets comprennent :

- d'autres médicaments antidiabétiques comme le glyburide, l'insuline et la rosiglitazone;
- des médicaments qui peuvent augmenter les taux de glycémie comme les diurétiques, les pilules anticonceptionnelles, les sympathomimétiques (les décongestionnants), les médicaments pour la thyroïde, la prednisone (des corticostéroïdes), la phénytoïne, l'acide nicotinique, certains médicaments pour maîtriser l'hypertension (comme les bloqueurs des canaux calciques) et l'isoniazide;
- la furosémide;
- la nifédipine;
- des médicaments cationiques qui pourraient affecter l'élimination de la metformine (comme la cimétidine, l'amiloride, la digoxine, la morphine, la procaïnamide, la quinidine, la quinine, la ranitidine, le triamterène, la triméthoprimine, la vancomycine);
- certains anticoagulants (anticoagulants coumariniques);
- l'alcool.

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les instructions de votre médecin sur comment utiliser ce médicament. Assurez-vous de le prendre avec de la nourriture et de boire beaucoup de liquide pendant que vous le prenez. Ne manquez aucune dose. Avalez le comprimé entier. Ne pas diviser ou écraser les comprimés.

Dose habituelle :

La dose initiale est de 1000 mg une fois par jour, pris avec le repas du soir. La dose quotidienne maximale est de 2000 mg.

Surdose :

Si une surdose est suspectée, communiquez immédiatement avec le Centre antipoison le plus près ou le service des urgences d'un hôpital. Les symptômes d'une surdose peuvent inclure une respiration rapide ou des difficultés à respirer, des nausées et des vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements et maux de tête.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de ce médicament, vous devriez la prendre dès que possible. Cependant s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et retournez à votre posologie habituelle. Ne doublez pas la dose. Si vous vous sentez mal ou si votre test de glucose à domicile indique des taux élevés, communiquez avec votre médecin.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES :

Quelques effets secondaires possibles qui pourraient disparaître durant le traitement comprennent des nausées, des troubles gastriques et des diarrhées. S'ils continuent ou sont gênants, communiquez avec votre médecin.

Si les symptômes reviennent après avoir pris la même dose durant plusieurs jours ou semaines, parlez-en immédiatement à votre médecin. Une récurrence tardive de troubles gastriques pourrait être due à une affection médicale grave (acidose lactique).

Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. Si vous notez des effets imprévus pendant que vous prenez GLUMETZA et GLUMETZA (SB) communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAIRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Appelez votre médecin ou pharmacien
	Seulement en cas grave	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Acidose lactique (accumulation d'un acide dans le sang) qui peut être mortelle ou mortalité cardiovasculaire. Les symptômes comprennent : - très faible ou fatigué - douleur musculaire inhabituelle (anormale) - difficulté à respirer - douleurs gastriques accompagnées de nausées et de vomissements, ou de diarrhée - avoir froid, particulièrement aux bras et aux jambes - se sentir étourdi ou faible - fréquence cardiaque lente ou irrégulière		✓

COMMENT LE CONSERVER

Conserver ce médicament à température ambiante (15-30 °C). Garder hors de portée des enfants.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS

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

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701CPostal
Ottawa, ON K1A 0K9

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

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS :

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé à :

<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>

ou en communiquant avec le promoteur :

Valeant Canada S.E.C

4787, rue Levy

Montréal (Québec) H4R 2P9

1 800 361-4261

Ce dépliant a été rédigé par :

Valeant Canada S.E.C.

Dernière révision : 14 juin 2012