

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-METFORMIN ER

Chlorhydrate de metformine, comprimés à libération prolongée

Norme Apotex

500 mg et 1 000 mg

Agent antihyperglycémiant oral

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

Date de révision :
3 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 264106

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	22
 PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	 24
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	36
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 38

Pr APO-METFORMIN ER

Chlorhydrate de metformine, comprimés à libération prolongée
Norme Apotex
500 mg et 1 000 mg

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	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée à 500 mg et 1 000 mg	<p>500 mg : Dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.</p> <p>1000 mg : Carbomère homopolymère de type A, carbomère homopolymère de type B, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, sébacate de dibutyle, stéarate de magnésium.</p>

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

APO-METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée) est indiqué 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.

APO-METFORMIN ER peut être employé en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée.

APO-METFORMIN ER est une formulation à administration unique quotidienne qui doit être prise avec des aliments afin d'optimiser la libération de la metformine dans la circulation systémique. Les données cliniques démontrent que l'administration de chlorhydrate de metformine sur un estomac plein augmente de façon importante la libération systémique de la metformine comparée à la prise à jeun. La metformine peut être utile dans le traitement des patients diabétiques obèses.

Personnes âgées

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 par 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**).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine 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 obtenir une liste complète des ingrédients, consulter la section Formes posologiques, composition et emballage de la monographie de produit.
- Diabète sucré instable ou de type 1 (insulinodépendant).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique compliquée ou non de coma, ou ayant des 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 la fonction rénale, et également chez les patients présentant des taux de créatinine sérique dépassant la limite supérieure de l'écart normal, une néphropathie ou une 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 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 d'une 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 associés à une hypoxémie

tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie.

- En présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, un traumatisme 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 importantes

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut se produire durant le traitement par APO-METFORMIN ER (voir la section Endocrinien et métabolisme, Acidose lactique ci-dessous).

Quand ils prennent APO-METFORMIN ER, les patients doivent être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool, autant aiguë que chronique, car la consommation d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section Endocrinien et métabolisme, Acidose lactique ci-dessous).

Généralités

APO-METFORMIN ER doit être employé 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 APO-METFORMIN ER 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 pré-rénale.

Endocrinien et métabolisme

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut se produire durant le traitement par APO-METFORMIN ER. Lorsqu'elle survient, elle entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'états physiopathologiques, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires importantes. L'acidose lactique se caractérise par une élévation de la concentration sanguine de lactate, une diminution du pH sanguin, un déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et une 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 mcg/mL.

Chez les patients qui reçoivent le chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 patients-années) et environ la moitié de ces cas sont mortels. Les cas rapportés ont touché principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques. 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 APO-METFORMIN ER, ce risque peut par conséquent être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la plus petite dose efficace d'APO-METFORMIN ER. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration d'APO-METFORMIN ER en présence de toute affection liée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à une 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 APO-METFORMIN ER chez les patients présentant des signes cliniques d'hépatopathie ou dont les résultats d'analyses de laboratoire témoignent d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit APO-METFORMIN ER d'éviter toute consommation excessive d'alcool, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation de l'effet du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. Souvent, l'apparition de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes non spécifiques comme des malaises, des myalgies, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux non spécifiques. L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut interrompre immédiatement l'administration d'APO-METFORMIN ER 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 APO-METFORMIN ER aux patients présentant des signes cliniques d'hépatopathie ou dont les résultats d'analyses de laboratoire témoignent d'une telle affection.

Considérations périopératoires

Le traitement par la metformine doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures 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,

les patients dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de la normale pour leur âge ne devraient pas recevoir la metformine. Chez les patients âgés, il faut adapter soigneusement la dose administrée afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir l'effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale des patients âgés 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 anticipe une atteinte rénale, et la prise d'APO-METFORMIN ER devrait être interrompue en présence de signes d'une telle atteinte (**voir l'encadré Mises en garde sur l'acidose lactique**).

Des examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë, et ceux-ci 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 portant sur la reproduction 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'humain) et n'ont révélé aucun signe d'effet nocif sur le fœtus causé par la metformine. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez le lapin était supérieure 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 : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE**).

Carcinogénèse et mutagenèse

On a mené une étude sur le potentiel 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 jusqu'à 1 200 mg/kg/jour chez la femelle. Ces doses sont environ 2 à 5 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 2 000 mg par jour, si on les compare sur la base des surfaces corporelles. On n'a observé aucun signe d'effet carcinogène avec l'emploi de 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 des mâles traités. 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 2 000 mg/kg/jour par application cutanée. On n'a observé aucun signe d'effet carcinogène chez les souris mâles ou femelles. On n'a noté aucun signe de potentiel mutagène de la metformine dans les tests *in vitro* suivants : test d'Ames (*S. typhimurium* et *E. coli*) et test de mutation génique (cellules du lymphome de la souris). Les résultats du test du micronoyau chez la souris réalisé *in vivo* étaient également négatifs. La fertilité 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'humain, si on les compare sur la base des surfaces corporelles (**voir PARTIE II : INFORMATIONS 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 indiquent clairement que le déséquilibre de la glycémie gestationnelle est lié à une plus grande fréquence d'anomalies congénitales. La plupart des spécialistes recommandent de 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 le chlorhydrate de metformine comprenait une batterie d'études toxicologiques sur la reproduction (fertilité et développement embryonnaire précoce, développement embryofœtal, et développement prénatal et postnatal). Une étude de toxicité combinée sur la fertilité et le développement chez le rat (0, 150, 450 ou 900 mg/kg/jour administrés par voie orale) n'a montré aucun effet indésirable sur la fertilité et le développement embryofœtal, bien que l'on ait noté une diminution du poids des organes reproducteurs chez le mâle à la dose de 900 mg/kg/jour. Une étude du développement embryofœtal chez le lapin n'a révélé aucune malformation ou changement macroscopique 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, la DSENO 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 toxique biologiquement important sur la fonction reproductrice.

Femmes qui allaitent

On ignore si le chlorhydrate de metformine est excrété dans le lait humain. Toutefois, des études ayant porté sur des rates 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 par APO-METFORMIN ER.

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées (> 80 ans)

On ne devrait pas amorcer un traitement par 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 de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir un effet glycémique adéquat, parce que le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale (**voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations et conditions particulières**).

Taux de vitamine B₁₂

Chez certains patients traités par 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 de vitamine B₁₂ et d'acide folique chez les patients traités à long terme par APO-METFORMIN ER.

Surveillance et essais de laboratoire

La surveillance périodique de la glycémie à jeun et de la concentration d'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 à la dose thérapeutique.

La surveillance initiale et périodique des paramètres hématologiques (p. ex. concentration d'hémoglobine et hémocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatinine sérique) 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 évaluations 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. Les patients âgés, affaiblis ou souffrant de malnutrition, ainsi que ceux qui sont atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire sont particulièrement sensibles aux effets des hypoglycémians. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez les personnes âgées ou celles qui prennent des bêta-bloquants.

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

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 maîtrisé grâce à la prise d'APO-METFORMIN ER, 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 d'APO-METFORMIN ER immédiatement et instaurer 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 par le chlorhydrate de metformine. Ces symptômes sont généralement passagers et disparaissent spontanément durant le traitement.

De plus, 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 du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Dans des essais cliniques menés aux États-Unis, plus de 1 000 patients atteints de diabète sucré de type 2 ont reçu des doses de 1 500 à 2 000 mg/jour de chlorhydrate de metformine 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 signalés dans une étude de phase II et une étude de phase III comparant le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à la metformine à libération immédiate, et de ceux signalés lors de la phase de prolongation ouverte de l'étude de phase III.

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

Système organique/ terme préféré	Chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée 1 500 mg 1 f.p.j. N = 176 (%)	Chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée 2 000 mg 1 f.p.j. N = 279 (%)	Metformine à libération immédiate 1 500 mg matin/soir N = 174 (%)
Patients ayant signalé au moins un effet indésirable	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)
Vomissements 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)

f.p.j. : fois par jour; n.s.a. : non spécifié(e)s par ailleurs.

* Les données combinées proviennent d'une étude de phase II et une étude de phase III comparant le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à la metformine à libération immédiate, et sont couplées à celles de la phase de prolongation ouverte de l'étude de phase III.

Dans l'étude de phase III comparant l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à celles de la metformine en comprimés à libération immédiate, les quatre groupes de traitement (chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à raison de 1 500 mg 1 f.p.j., 1 500 mg 2 f.p.j. ou 2 000 mg 1 f.p.j. et la metformine à libération immédiate à raison de 1 500 mg 2 f.p.j.) 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 le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée 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 (dose de 1 000 mg).

Dans l'étude contrôlée par placebo, les patients traités par le glyburide (SU; sulfonylurée) ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement d'appoint comportant trois régimes posologiques différents de chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée ou un placebo. Au total, 431 patients ont reçu l'association chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée + SU et 144 patients ont reçu l'association placebo + SU. On peut voir au tableau 3 les effets indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients ayant reçu le chlorhydrate de

metformine en comprimés à libération prolongée, qui étaient plus fréquents dans le groupe chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée + SU que dans le groupe placebo + SU.

La diarrhée a entraîné l'abandon du médicament à l'étude chez 0,7 % des patients traités par l'association chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée + SU, comparativement à aucun dans le groupe placebo + SU.

Tableau 3 – Effets indésirables survenus au cours du traitement rapportés par plus de 5 %* des patients pour l'ensemble des groupes recevant le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée p/r au groupe placebo

Effet indésirable (terme proposé par le MedDRA)	Chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée + SU (n = 431)	Placebo + SU (n = 144)
Hypoglycémie n.s.a.	13,7 %	4,9 %
Diarrhées	12,5 %	5,6 %
Nausées	6,7 %	4,2 %

* Effets indésirables plus fréquents chez les patients traités par le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée que chez ceux ayant reçu un placebo.

Dans la même étude, les effets indésirables suivants ont été rapportés par 1 à 5 % des patients pour l'ensemble des groupes recevant le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée, et ces effets se sont produits plus souvent dans le groupe traité par le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée que dans le groupe recevant le placebo :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleur à l'oreille.

Troubles gastro-intestinaux : vomissements n.s.a., dyspepsie, flatulence, douleurs abdominales hautes, distension abdominale, douleurs abdominales n.s.a., mal de dents, 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.s.a., abcès dentaire, amygdalite, infection fongique n.s.a.

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

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs dans les membres, myalgies, crampes musculaires.

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale.

Troubles cutanés et sous-cutanés : contusion.

Troubles vasculaires : hypertension n.s.a.

Effets indésirables peu courants observés 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 le chlorhydrate de metformine dans l'étude contrôlée par placebo :

Troubles hématologiques : thrombocytopénie, neutropénie.

Troubles oculaires : vision trouble.

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

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

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

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

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

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

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

Troubles respiratoires : rhinorrhée, congestion des sinus.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'emploi de certains médicaments antidiabétiques, particulièrement les sulfonylurées et les « glitazones » comme la rosiglitazone et la pioglitazone, peut 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 l'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 à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol. La metformine potentialise également l'effet de l'insuline.

Chlorhydrate de metformine et sulfonyles : Avec l'administration concomitante de chlorhydrate de metformine 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 du chlorhydrate de metformine. L'administration concomitante de chlorhydrate de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique de la metformine, puisque l'ASC, la C_{max} et le T_{max} sont demeurés inchangés. Les changements pharmacodynamiques n'ont pas été évalués dans cette étude (**voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Administration concomitante d'APO-METFORMIN ER et d'une sulfonyle à prise orale chez les adultes**). Dans une étude clinique menée chez des patients souffrant de diabète de type 2 qui avaient été traités antérieurement par le glyburide, le traitement par une association de chlorhydrate de metformine et de glyburide a résulté en une baisse significative de l'HbA_{1c} entre les valeurs initiales et finales, comparativement au traitement par la SU seule (voir Pharmacologie clinique, Études cliniques). Avec l'administration concomitante du chlorhydrate de metformine et d'une sulfonyle, il existe un 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 chlorhydrate de metformine et la dose maximale d'une sulfonyle orale, 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 chez des volontaires sains.

Les médicaments qui tendent à accroître la glycémie et qui peuvent entraîner une perte de contrôle glycémique comprennent les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, 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 inhibiteurs calciques et l'isoniazide. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et APO-METFORMIN ER afin de préserver un contrôle glycémique adéquat.

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 du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{\max} plasmatique et sanguine de la 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 du furosémide 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 et de l'ASC de la metformine ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le T_{\max} et la demi-vie ne soient altérés.

Agents cationiques

(Amiloride, cimétidine, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterène, triméthoprime et vancomycine) En théorie, ces médicaments peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès aux réseaux courants de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale a été observée 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 de metformine dans le plasma et le sang entier, ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations de metformine dans le plasma et le sang entier, ont été observées. La cimétidine, un bloqueur des récepteurs H_2 , inhibe de façon concurrentielle la sécrétion tubulaire rénale de metformine, diminuant ainsi sa clairance 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 chez les patients qui prennent des médicaments cationiques qui sont excrétés par sécrétion rénale tubulaire.

Phenprocoumone (anticoagulant)

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 s'ils reçoivent également la metformine. Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par la metformine peut provoquer un allongement important du temps de Quick, et donc un accroissement du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Les comprimés à libération prolongée APO-METFORMIN ER 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 grasses ou à teneur en gras réduite de 30 % selon les recommandations de l'AHA (American Heart Association), on a observé une augmentation l'ASC et un retard du T_{max} comparativement 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 significative quant à la C_{max} . Dans une étude pharmacocinétique ouverte par scintigraphie, menée auprès de volontaires sains, on a évalué le chlorhydrate de metformine en comprimés dosés à 500 mg et administrés 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 % selon les recommandations de l'AHA, ce qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet d'obtenir une libération prolongée de metformine.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le style de vie

Quand ils prennent APO-METFORMIN ER, les patients doivent être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool, autant aiguë que chronique, car l'alcool potentialise l'effet 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 APO-METFORMIN ER avec des aliments afin de favoriser une libération optimale de la dose de metformine dans la circulation systémique (veuillez consulter les sections Interactions médicament-aliment et 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 d'APO-METFORMIN ER 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 ne permet pas d'obtenir une diminution adéquate de la glycémie. Chez certains diabétiques,

l'administration du médicament sur une courte période peut être suffisant lors de périodes de perte transitoire de contrôle glycémique.

Dose recommandée et modification posologique

La dose initiale d'APO-METFORMIN ER devrait être de 1 000 mg une fois par jour, pris avec le repas du soir. On doit prendre les comprimés à libération prolongée APO-METFORMIN ER 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 secondaires 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 2 000 mg/jour, pris avec le repas du soir. Les comprimés devraient être avalés entiers, avec un verre d'eau. Lors de l'instauration du traitement et de l'ajustement de la posologie, on devrait utiliser le test de glycémie à jeun afin d'évaluer la réponse thérapeutique à APO-METFORMIN ER 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.

Substitution 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 APO-METFORMIN ER. On a fait passer des patients de la metformine à libération immédiate au chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée, une fois par jour sans aucun incident (**Partie II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**). À la suite du passage de la metformine IR au chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée, on doit surveiller étroitement la glycémie et faire les ajustements posologiques nécessaires. Au moment de substituer un traitement par le 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 d'APO-METFORMIN ER et d'une sulfonylurée orale chez les adultes

Si le patient n'a pas répondu à l'administration de la dose maximale d'APO-METFORMIN ER en monothérapie durant quatre semaines, on devrait considérer l'addition progressive d'une sulfonylurée orale tout en continuant l'administration d'APO-METFORMIN ER 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 glycémique 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 par le glyburide, à raison de 15 mg/jour, on a comparé l'efficacité du chlorhydrate de metformine en association avec le glyburide à l'efficacité du glyburide employé seul (placebo), à contrôler la

glycémie en mesurant les réductions significatives de la glycémie à jeun, de l'HbA_{1c}, de la fructosamine et de la réponse glycémique par rapport aux valeurs initiales (**PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**). Il faudrait déterminer la dose minimale efficace de chaque médicament. Le risque d'hypoglycémie existe lors de l'administration concomitante d'APO-METFORMIN ER 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 d'APO-METFORMIN ER et la dose maximale d'une sulfonylurée orale, il faudrait considérer d'autres alternatives de traitement, incluant le passage à l'insuline.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose d'APO-METFORMIN ER, on doit lui conseiller de la prendre dès que possible, avec des aliments. Cependant s'il ne reste que dix heures avant la prochaine dose, on doit lui recommander de sauter la dose oubliée et de reprendre sa posologie habituelle. Il ne faut pas doubler 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 APO-METFORMIN ER avec des aliments et les avaler entiers, avec un verre d'eau. Ne pas couper ou écraser les comprimés.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le chlorhydrate de metformine. 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.

Des cas de surdose ont été signalés 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 établi de relation causale avec le chlorhydrate de metformine. On a rapporté une acidose lactique dans environ 32 % des cas de surdosage avec la metformine (voir Mises en garde et précautions). La metformine est dialysable avec une clairance allant jusqu'à 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. L'hémodialyse pourrait donc être utile pour remédier à une accumulation de médicament chez des patients chez qui on soupçonne un surdosage avec la metformine.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de metformine est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant et couramment utilisé dans le traitement du diabète sucré de type 2 (diabète non insulino-dépendant [DNID]). La metformine permet d'améliorer le contrôle 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 sécrétion 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 entraîner une perte de poids. On a démontré que les effets bénéfiques de la metformine comprennent également des améliorations des 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 par 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 obèse 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 sur les 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 n'est pas directement lié à ses effets métaboliques et cliniques. On a écarté la possibilité

d'un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline pour expliquer ses effets antihyperglycémiques parce que la metformine n'augmente pas les taux d'insuline en circulation et que 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 du chlorhydrate de metformine a été déterminé à la suite de 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 chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à 1 000 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 1 000 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, mesurée par l'aire sous la courbe (ASC).

L'administration orale de chlorhydrate de metformine à des doses de 500 à 2 500 mg une fois par jour a produit des augmentations de l'ASC et de la C_{max} moins que proportionnelles à la dose. Les valeurs moyennes de la C_{max} étaient de 473 ± 145 , 868 ± 223 , $1\,171 \pm 297$ et $1\,630 \pm 399$ ng/mL pour des doses unquotidiennes de 500, 1 000, 1 500 et 2 500 mg, respectivement. Pour l'ASC, les valeurs moyennes étaient de $3\,501 \pm 796$, $6\,705 \pm 1\,918$, $9\,299 \pm 2\,833$ et $14\,161 \pm 4\,432$ ng·h/mL pour des doses unquotidiennes de 500, 1 000, 1 500 et 2 500 mg, respectivement.

Des repas à teneur faible et élevée en matières grasses ont augmenté l'exposition systémique (mesurée par l'ASC) du chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée d'environ 38 et 73 %, respectivement, par rapport à l'administration à jeun. Les deux types de repas ont prolongé le 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, menée auprès de volontaires sains, on a évalué le chlorhydrate de metformine dosé 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 % selon les recommandations de l'AHA, ce qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet d'obtenir une libération prolongée de metformine. Pour les temps de transit inférieurs à 7 heures, comme c'est parfois le cas des repas à teneur en gras réduite de 30 % selon les recommandations de l'AHA, l'absorption de la metformine pourrait être réduite de façon presque linéaire avec 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 unique de 850 mg de chlorhydrate de metformine à libération immédiate était de 654 ± 358 L. À des doses de 500 à 1 500 mg, la biodisponibilité orale absolue de la metformine est de 50 % à 60 %. Le médicament n'est pas lié aux protéines et, par conséquent, a un volume de distribution élevé, et présente 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 mcg/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 plasmatique 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 rapidement sous forme inchangée par excrétion rénale (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 à la suite de l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de metformine en comprimés est d'environ 8 heures. Les résultats d'une étude de la proportionnalité des doses portant sur l'administration par voie orale de chlorhydrate de metformine à raison de 500 mg à 2 500 mg une fois par jour indiquent une absence de proportionnalité des doses à mesure que celles-ci augmentent, puisque l'ASC et la C_{max} ont augmenté de façon non-linéaire dans l'intervalle posologique étudié.

L'administration concomitante avec le glyburide n'entraîne pas de changement de l'exposition maximale et systémique à la metformine (**PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES**).

Populations et conditions particulières

Enfants

Aucune étude sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine chez l'enfant n'a été menée.

Personnes âgées

Des données limitées provenant d'études contrôlées sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine menées 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 menées 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 de profil pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine selon la race en raison du déséquilibre observé quant à la taille de 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 comparés aux sujets caucasiens, sujets hispaniques et aux sujets de race noire. Les différences entre les groupes asiatiques et caucasiens ne sont probablement pas importantes d'un point de vue clinique.

Insuffisance hépatique

Aucune étude sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine 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 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 à une température comprise entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique résistant à la lumière. Garder à l'abri de l'humidité.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Les comprimés à libération prolongée APO-METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) sont offerts aux concentrations de 500 mg et 1 000 mg.

Chaque comprimé à libération prolongée APO-METFORMIN ER à 500 mg contient les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

Les comprimés APO METFORMIN ER à 500 mg sont des comprimés pelliculés blancs ou blanc cassé, ovales et, biconvexes, portant l'inscription « APO-ER » sur un côté et « MET500 » sur l'autre.

Les comprimés APO-METFORMIN ER à 500 mg sont offerts en bouteilles de 100 et 500 comprimés, avec déshydratant.

Chaque comprimé à libération prolongée APO-METFORMIN ER à 1 000 mg contient les ingrédients suivants : carbomère homopolymère de type A, carbomère homopolymère de type B, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, sébacate de dibutyle, stéarate de magnésium.

Les comprimés APO-METFORMIN ER à 1 000 mg sont des comprimés pelliculés blancs ou blanc cassé, ovales, biconvexes et à bords biseautés, portant l'inscription « M1G » sur un côté et « APO » sur l'autre.

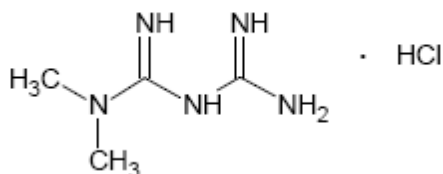
Les comprimés APO-METFORMIN ER à 1 000 mg sont offerts en bouteilles de 100 et 500 comprimés, avec déshydratant.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	chlorhydrate de metformine
Dénomination chimique :	monochlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide
Formule moléculaire :	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	165,62 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	Le chlorhydrate de metformine est une poudre blanche ou presque blanche.
Solubilité :	Il est très soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (96 pour cent) et pratiquement insoluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène.
PKa :	Les valeurs de pKa de la metformine correspondant à pKa ₁ et pKa ₂ sont respectivement de 2,8 et de 11,5.
pH :	Le pH d'une solution aqueuse de chlorhydrate de metformine à 1 % est de 6,68.

Les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée consistent en préparations à libération modifiée qui contiennent 500 mg et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 500 mg) portant sur APO-METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Apotex Inc.) et GLUMETZA^{MD} en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada) a été menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 23 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	3 683,65 3 826,13 (28)	4 067,23 4 261,33 (30)	90,6	83,6-98,1
ASC _I (ng·h/mL)	3 792,85 4 024,98 (27)	4 249,89 4 394,63 (30)	89,2	81,7-97,5
C _{max} (ng/mL)	581,85 599,94 (27)	635,47 655,58 (26)	91,6	83,9-99,9
T _{max} ³ (h)	3,20 (23)	3,31 (22)		
T _{1/2} ³ (h)	13,05 (78)	10,66 (61)		

¹ APO-METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Apotex Inc.).

² GLUMETZA^{MD} (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 500 mg) portant sur APO-METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Apotex Inc.) et GLUMETZA^{MD} en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada) a été menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé et nourris. Les données de biodisponibilité comparative chez 33 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	6 121,12 6 238,61 (20)	5 691,07 5 822,60 (20)	107,6	101,8-113,6
ASC _I (ng·h/mL)	6 224,38 6 342,14 (20)	5 829,34 5 944,87 (21)	106,8	101,2-112,7
C _{max} (ng/mL)	559,62 567,72 (17)	568,49 577,18 (17)	98,4	94,6-102,5
T _{max} ³ (h)	5,10 (24)	5,28 (23)		
T _{1/2} ³ (h)	9,37 (47)	9,88 (60)		

¹ APO-METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Apotex Inc.).

² GLUMETZA^{MD} (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 1 000 mg) portant sur APO-METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Apotex Inc.) et GLUMETZA^{MD} en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Valeant Canada LP) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 28 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Metformine (1 x 1 000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	6 153,80 6 425,82 (30)	6 642,41 7 002,65 (32)	92,6	82,7-103,8
ASC _I (ng·h/mL)	6 305,69 6 568,31 (30)	6 845,81 7 313,12 (32)	92,1	81,3-104,4

Metformine (1 x 1 000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
C _{max} (ng/mL)	807,94 866,07 (37)	867,11 922,35 (36)	93,2	81,2-107,0
T _{max} ³ (h)	3,98 (17)	4,22 (24)		
T _{1/2} ⁴ (h)	9,43 (61)	11,11 (83)		

¹ APO-METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Apotex Inc.).

² GLUMETZA^{MD} (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Valeant Canada LP).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 1 000 mg) portant sur APO-METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Apotex Inc.) et GLUMETZA^{MD} en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Valeant Canada LP) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et nourris. Les données de biodisponibilité comparative chez 26 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Metformine (1 x 1 000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	13 421,29 13 805,90 (23)	13 084,59 13 366,89 (21)	102,6	97,2-108,3
ASC _I (ng·h/mL)	13 537,26 13 915,74 (23)	13 187,13 13 468,19 (20)	102,7	97,3-108,3
C _{max} (ng/mL)	891,12 923,48 (27)	1 093,41 1 128,29 (24)	81,5	74,4-89,2
T _{max} ³ (h)	7,19 (26)	8,48 (29)		

Metformine (1 x 1 000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
T _{1/2} ³ (h)	7,45 (36)	7,29 (38)		

¹ APO-METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Apotex Inc.).

² GLUMETZA^{MD} (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Valeant Canada LP).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

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 du chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée, tel que démontré au **tableau 4** qui suit.

Tableau 4 – Essais sur l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine

Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude de phase II, randomisée, à double insu, à groupe parallèle, contrôlée par substance active, à doses croissantes, multicentrique	1 000-2 000 mg/jour, par voie orale durant 4 semaines	163	54,6 (31-77)	83 H/80 F
Étude de phase III, randomisée, à double insu, à groupe parallèle, contrôlée par substance active, de non-infériorité, multicentrique	1 500-2 000 mg/jour, par voie orale durant 24 semaines	706	54 (24-79)	380 H/326 F
Prolongation ouverte de l'étude 81-0003 de phase III, randomisée, à double insu, contrôlée par substance active, multicentrique	2 000 mg par voie orale durant 24 semaines	245	56 (26-78)	135 H/110 F
Étude de phase 3, randomisée, à double insu, à groupe parallèle, contrôlée par substance active et par placebo (en traitement d'appoint), multicentrique	1 500-2 000 mg/jour, par voie orale durant 24 semaines	575	53 (25-80)	314 H/ 261 F

Dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par substance active, de détermination de la dose, à groupe parallèle, on a comparé le chlorhydrate de metformine à 1 500 mg une fois par jour, le chlorhydrate de metformine à 1 500 mg par jour en doses fractionnées (500 mg le matin et 1 000 mg le soir) et de chlorhydrate de metformine à 2 000 mg

une fois par jour à la metformine à libération immédiate (IR) à 1 500 mg par jour en doses fractionnées (500 mg le matin et 1 000 mg le soir) (**tableau 5**). On a entrepris le traitement par la metformine IR à une dose de 500 mg 2 f.p.j. durant une semaine, suivi de 500 mg au déjeuner et 1 000 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 schémas posologiques du chlorhydrate de metformine étaient au moins aussi efficaces que la metformine IR à l'égard de toutes les mesures du contrôle de la glycémie. La posologie unique quotidienne de chlorhydrate de metformine était aussi efficace que la posologie biquotidienne du produit à libération immédiate habituellement prescrite.

Tableau 5 – Changements moyens \pm E-T entre les valeurs initiales et finales de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids dans les groupes ayant reçu le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée et la metformine IR (étude de 24 semaines)

Paramètres	Chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée			Metformine IR 1 500 mg matin/soir (n = 174)	Traitement dans l'ensemble valeur p
	1 500 mg 1 f.p.j (n = 178)	1 500 mg matin/soir (n = 182)	2 000 mg 1 f.p.j (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 E-T 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 E-T p/r 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 9,9	0,855
Changement moyen \pm E-T 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 E-T p/r à la metformine IR	-6,4 \pm 4,4	0,2 \pm 4,4	-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 E-T à la visite finale	-0,93 \pm 0,40	-0,68 \pm 0,40	-1,10 \pm 0,40	-0,85 \pm 0,40	0,753
Différence moyenne \pm E-T p/r 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 ouverte de 24 semaines durant laquelle ils ont reçu 2 000 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée afin d'évaluer l'innocuité à long terme du chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée et la durée de son efficacité. Cela a permis à 158 patients de

recevoir un traitement continu par le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à raison de 1 500 à 2 000 mg/jour (56 patients ont reçu 2 000 mg/jour) durant une période cumulative de 48 semaines. Le traitement par le chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée a permis d'obtenir des taux stables de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la concentration de fructosamine plasmatique durant une période de 24 semaines, allant du début à la fin de l'étude ouverte. Quel que soit leur traitement précédent durant l'étude à double insu, tous les groupes de traitement ont présenté des baisses semblables de la concentration d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la concentration de fructosamine plasmatique durant la période cumulative de 48 semaines du début de l'étude à double insu à la fin de l'étude ouverte.

Ont participé à une étude multicentrique, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo (traitement d'appoint), des patients souffrant de diabète sucré de type 2 récemment diagnostiqués, traités au moyen d'une diète et d'exercices ou qui avaient reçu la metformine en monothérapie, des sulfonilurées, des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, des thiazolidinédiones ou des méglinitides, ou qui ont été traités par une association de metformine/glyburide à des doses allant jusqu'à 1 000 mg de metformine + 10 mg de glyburide par jour (ou des doses équivalentes de glipizide ou de glimépiride pouvant atteindre la moitié de la dose thérapeutique maximale). Ces patients ont été stabilisés au moyen 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); chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à raison de 1 500 mg une fois par jour + glyburide, chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à raison de 2 000 mg une fois par jour + glyburide, ou chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée à raison de 1 000 mg deux fois par jour + glyburide. Une période d'ajustement de la dose de chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée 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 d'HbA_{1c} dans les groupes sous chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée + 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 le tableau 6). La différence quant aux changements de concentrations d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales entre les groupes recevant les traitements en association et le groupe recevant la sulfonilurée seule était statistiquement significative (p < 0,001). Les changements dans le contrôle de la glycémie étaient comparables entre les trois groupes recevant les associations chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée + glyburide.

Tableau 6 – Changements moyens ± E-T entre les valeurs initiales et finales de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids pour les groupes ayant reçu l'association chlorhydrate de metformine + glyburide ou l'association placebo + glyburide (étude de 24 semaines)

Paramètres	Groupes recevant l'association chlorhydrate de metformine + 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 ± 0,07	8,08 ± 0,13	0,051
Changement moyen ± E-T à la visite	-0,74 ± 0,05	-0,08 ± 0,08	

Paramètres	Groupes recevant l'association chlorhydrate de metformine + glyburide (n = 431)	Groupe recevant l'association placebo + glyburide (n = 144)	Traitement dans l'ensemble valeur p
finale			
Différence moyenne \pm E-T p/r 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 E-T à la visite finale APO-METFORMIN ER	-13,0 \pm 2,4	15,4 \pm 3,7	
Différence moyenne \pm E-T p/r 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 E-T à la visite finale	0,16 \pm 1,01	0,77 \pm 1,04	
Différence moyenne \pm E-T p/r 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 souper.

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 aux récepteurs insuliques; 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 plusieurs 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 tant chez l'animal diabétique que chez l'humain 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 aux récepteurs insuliques 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 la possibilité d'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 que 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 d'action 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 indiquaient 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 structurales 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 abaissait la tension artérielle chez le rat spontanément hypertendu. Le mode d'action avancé pour expliquer cet effet inclut un effet sympatho-inhibiteur, un effet direct 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 cancérogénicité 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** ci-dessous.

Tableau 7 – Résumé des résultats des études de toxicologie

Type d'étude/nom	N ^{bre} d'animaux	Doses	DSENO	Espèce/souche	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/	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 la dose de 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 la dose de 80 mg/kg/jour.

Type d'étude/nom	N ^{bre} d'animaux	Doses	DSENO	Espèce/souche	Voie d'administration	Résultats
Tests de cancérogénicité						
Étude de cancérogénicité de 26 semaines chez la souris transgénique	150	500, 1 000, 2 000 mg/kg/j	–	Souris / Tg.AC	Cutanée	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, 1 200 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 et 1 200 mg/kg/jour.
Tests de génotoxicité						
Test d'AMES	S/O	100, 333, 1000, 5 000 mcg/plaque	–	<i>Salmonella</i> / <i>E.coli</i>	S/O	Négatif
Test cytogénétique <i>in vitro</i> – Test sur cellules du lymphome de souris	S/O	1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000 mcg/plaque	–	Souris / Cellules du lymphome	S/O	Négatif
Test cytogénétique <i>in vivo</i> – Test du micronoyau chez la souris	70	500, 1 000, 2 000 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 et 100 femelles	Orale / 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 postnatale)	100	150, 300, 600 mg/kg/j	150 mg/kg/j	Rats / Sprague-Dawley; femelles accouplées	Orale / Gavage	Baisse du poids corporel chez les femelles 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 gravides	Orale / Tube stomacal	Aucun effet sur les organes externes, les tissus mous et aucune malformation squelettique.
Étude de transition avec la forme posologique finale						

Type d'étude/nom	N^{bre} d'animaux	Doses	DSENO	Espèce/souche	Voie d'administration	Résultats
Étude de transition chez le chien	70	250, 500, 1 000 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

1. 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
2. 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
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab* 2003; 29:6S28-6S35.
7. 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. British Diabetic Association. *Diabetic Medicine* 1999;16:1016-1024.
8. Kirpichnikov D, McFarlane S, Sowers JR. Metformin: An Update. *Annals of Internal Medicine* 2002. Volume 137, Number 1:E-25-E33.
9. 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.
10. 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
11. Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med* 2004 Feb;21(2):136-141
12. Papoushek C. The “glitazones”: rosiglitazone and pioglitazone. *J Obstetrics and Gynecology Canada* 2003;25:853-857.

13. 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):3273-3279.
14. Scarpello JHB. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab* 2003;29:6S36-6S43.
15. 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.
16. Slama G. The potential of metformin for diabetes prevention. *Diabetes Metab* 2003;29:6S104-6S111.
17. 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.
18. Vague P. Is metformin more than an oral hypoglycaemic agent? *Diabetes Metab* 2003; 29:6S5-6S7.
19. Wiernsperger and C. J. Bailey. The Antihyperglycaemic Effect of Metformin: Therapeutic and Cellular Mechanisms. *Drugs* 1999;58 Suppl. 1:31-39
20. 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.
21. Monographie de GLUMETZA^{MD} et GLUMETZA^{MD} (SB) (comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, norme du fabricant) 500 mg et 1 000 mg. Bausch Health, Canada Inc. Date de révision : 19 octobre 2021, Numéro de contrôle : 243050.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-METFORMIN ER

Chlorhydrate de metformine, comprimés à libération prolongée

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'APO-METFORMIN ER et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-METFORMIN ER. 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 APO-METFORMIN ER 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 :

APO-METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée permet 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 APO-METFORMIN ER :

- si vous avez une allergie connue à la metformine ou l'un des ingrédients que l'on retrouve dans APO-METFORMIN ER;
- si vous souffrez d'un diabète instable ou de type 1 (insulinodépendant);
- si vous souffrez d'acidose métabolique aiguë ou chronique ou d'acidocétose diabétique compliquée ou non de coma;
- si vous avez des antécédents d'acidose lactique;
- si vous souffrez de dysfonction hépatique grave;
- si vous souffrez de collapsus

cardiovasculaire ou d'insuffisance cardio-respiratoire;

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

L'ingrédient médicamenteux est :

Chaque comprimé contient 500 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

APO-METFORMIN ER à 500 mg : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

APO-METFORMIN ER à 1 000 mg : carbomère homopolymère de type A, carbomère homopolymère de type B, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, sébacate de dibutyle, stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Comprimés à libération prolongée : chaque comprimé contient 500 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Dans de rares cas, APO-METFORMIN ER pourrait être associé à une affection grave, pouvant être mortelle, appelée « acidose lactique » (voir Acidose lactique ci-dessous).

Vous devriez éviter de consommer beaucoup d'alcool si vous prenez APO-METFORMIN ER (voir la section Acidose lactique ci-dessous).

AVANT d'utiliser APO-METFORMIN ER, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez des antécédents de maladie rénale;
- êtes âgé de plus de 80 ans et vos reins n'ont PAS été examinés;
- avez une maladie du foie;
- avez une acidose métabolique (comme une acidocétose diabétique);
- avez récemment eu une crise cardiaque;
- avez récemment eu un accident vasculaire cérébral;
- avez une infection grave;
- avez une déshydratation;
- devez subir une intervention chirurgicale prochainement prévue;
- devez subir des examens radiologiques prévus;
- êtes enceinte, allaitez ou prévoyez devenir enceinte;
- avez une déficience en vitamine B₁₂ ou en acide folique;
- consommez de l'alcool.

Acidose lactique

APO-METFORMIN ER pourrait être rarement associé à une affection grave, pouvant être mortelle, appelée « acidose lactique ».

En raison du risque possible d'acidose lactique, vous devriez consulter votre médecin si vous prenez APO-METFORMIN ER 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 : malaise, douleur musculaire, difficulté à respirer ou respiration rapide, extrême fatigue, faiblesse, problèmes et douleurs gastriques, sensation d'avoir froid, 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 médicament d'ordonnance 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 sucre dans le sang comme les diurétiques, les pilules anticonceptionnelles, les sympathomimétiques (les décongestionnants), les médicaments pour la thyroïde, la prednisonne (des corticostéroïdes), la phénytoïne, l'acide nicotinique, certains médicaments pour maîtriser l'hypertension (comme les bloqueurs des canaux calciques) et l'isoniazide;
- le furosémide;
- la nifédipine;
- des médicaments cationiques qui pourraient affecter l'élimination de la metformine (comme la cimétidine, l'amiloride, la digoxine, la morphine, le procaïnamide, la quinidine, la quinine, la ranitidine, le triamterène, le triméthoprime, 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 1 000 mg une fois par jour, prise avec le repas du soir. La dose quotidienne maximale est de 2 000 mg.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-METFORMIN ER, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quelques effets secondaires possibles qui pourraient disparaître durant le traitement comprennent des nausées, des troubles gastriques et des nausées. 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 grave (l'acidose lactique).

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est 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 : – grande faiblesse ou fatigue – douleur musculaire inhabituelle (anormale) – difficulté à respirer – douleurs gastriques accompagnées de nausées et de vomissements, ou de diarrhée – sensation d'avoir froid, particulièrement aux bras et aux jambes – étourdissements ou sensation d'être sur le point de s'évanouir – fréquence cardiaque lente ou irrégulière		√

Cette liste effets secondaires n'est pas complète. Si vous remarquez des effets inattendus pendant que vous prenez APO-METFORMIN ER, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le produit à une température comprise entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique résistant à la lumière. Gardez-le à l'abri de l'humidité.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708. Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 3 mars 2023