

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrMINT-METFORMIN XR

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine, USP
500 mg et 1000 mg

Antihyperglycémiant oral

Mint Pharmaceuticals Inc.

6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario
L7S 2M3

Date d'approbation initiale :

29 AVR 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 275767

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.	
-------------	--

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	14
7.1.4 Personnes âgées (> 80 ans).....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %).....	17

8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.3	Interactions médicament-comportement	18
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	21
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique	24
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	26
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	27
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.3	Études de biodisponibilité comparative	28
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	32
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés à libération prolongée MINT-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) sont indiqués pour :

- améliorer la maîtrise glycémique chez les patients adultes souffrant de diabète sucré de type 2 (non insulino-dépendant, à apparition tardive), en complément à un régime alimentaire approprié, l'exercice et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie.
- peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec une sulfonylurée.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage chez les enfants.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques contrôlées portant sur l'emploi du chlorhydrate de metformine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes. Des données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées de la metformine chez des sujets âgés en bonne santé suggèrent que la clairance plasmatique totale de la metformine est diminuée, que la demi-vie est prolongée et que la C_{max} est augmentée, comparativement aux jeunes sujets en bonne santé (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)). D'après ces données, il semble que la modification de la pharmacocinétique de la metformine avec le vieillissement soit principalement due à une modification de la fonction rénale. Le traitement par la metformine ne doit pas être initié chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins que leur fonction rénale ne soit pas significativement réduite. Chez les patients d'âge avancé, la metformine doit être soigneusement titrée pour établir la dose minimale permettant d'obtenir un effet glycémique adéquat car le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)). **La metformine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère** (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Une surveillance plus attentive et plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire pour aider à la prévention de l'acidose lactique associée à la metformine (voir [4.1 Considérations posologiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés à libération prolongée MINT-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) sont contre-indiqués chez les patients :

- Qui sont hypersensibles à ce médicament ou aux ingrédients qui entrent dans la préparation du produit ou du contenant. Pour une liste complète des ingrédients, voir [6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage](#)
- Avec un diabète sucré instable et/ou insulino-dépendant (type I).

- Avec une acidose métabolique aiguë ou chronique, une acidocétose diabétique, avec ou sans coma, des antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être traitée par l'insuline.
- Avec des antécédents d'acidose lactique, indépendamment des facteurs précipitants.
- En cas d'insuffisance rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m²], d'insuffisance rénale terminale, chez les patients sous dialyse ou lorsque la fonction rénale n'est pas connue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- En cas de consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Souffrant d'un dysfonctionnement hépatique grave, étant donné qu'un dysfonctionnement hépatique grave a été associé à certains cas d'acidose lactique, la metformine doit généralement être évitée chez les patients présentant des signes cliniques ou de laboratoire de maladie hépatique.
- Lors d'études radiologiques impliquant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'utilisation de tels produits peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale. L'administration de la metformine doit être interrompue temporairement pendant la période entourant l'administration de produits de contraste iodés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- En cas de collapsus cardiovasculaire et dans les états pathologiques associés à une hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à une hyperlactacidémie.
- Lors de conditions de stress, telles que des infections sévères, un traumatisme ou une intervention chirurgicale et la phase de récupération qui s'ensuit.
- Souffrant de déshydratation sévère.
- Pendant la grossesse et l'allaitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#))

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de MINT-METFORMIN XR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)).

Il faut conseiller au patient qui reçoit la metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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. Le traitement par MINT-METFORMIN XR ne doit pas être initié chez les patients de plus de 80 ans, à moins que leur fonction rénale ne soit pas significativement réduite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

On doit prendre les comprimés à libération prolongée MINT-METFORMIN XR une fois par jour avec des aliments afin de favoriser une libération optimale de la dose de metformine dans la circulation systémique (voir [10 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique](#)). Chez les patients adultes souffrant de diabète de type 2, il faut individualiser la posologie pour chaque patient et déterminer la dose minimale de MINT-METFORMIN XR qui réduira la glycémie adéquatement, visant des cibles glycémiques aussi près de la normale que possible. Une dose initiale recommandée plus faible et une augmentation graduelle de la dose sont recommandées pour minimiser les symptômes gastro-intestinaux.

Lors de l'instauration du traitement et de l'adaptation de la dose, la glycémie à jeun doit être utilisée pour déterminer la réponse thérapeutique à MINT-METFORMIN XR et pour identifier la dose minimale efficace pour les patients.

La metformine est essentiellement excrétée par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. MINT-METFORMINE XR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m²], une insuffisance rénale terminale, chez les patients sous dialyse ou lorsque la fonction rénale est inconnue (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique doivent être examinés avant d'envisager l'instauration du traitement par MINT-METFORMINE XR chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de diminuer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse) ou d'interférer avec l'élimination de la metformine, comme les médicaments cationiques, qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, en raison du risque accru de développer une acidose lactique lors de la coadministration. Une adaptation de la posologie de MINT-METFORMINE XR, si nécessaire, doit être envisagée lorsque MINT-METFORMINE XR est administrée simultanément avec des médicaments cationiques ou avec des médicaments qui produisent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, en particulier au début du traitement avec le médicament interférent et à son arrêt (voir [9.4 Interactions médicamenteuses, médicaments cationiques et autres](#)).

Chez les patients chez qui la dose maximale ne permet pas d'abaisser suffisamment la glycémie, le traitement doit être arrêté.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le traitement par MINT-METFORMIN XR doit généralement être initié à raison de 1000 mg une fois par jour, pris avec le repas du soir. On doit prendre les comprimés à libération prolongée MINT-METFORMIN XR avec des aliments afin de favoriser une libération optimale de la dose de metformine dans la circulation systémique. Une augmentation progressive de la dose, par paliers de 500 mg par semaine, est recommandée afin de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux et de permettre

l'identification de la dose minimale requise pour un contrôle glycémique adéquat.

La dose quotidienne maximale ne devrait pas excéder 2000 mg/jour, pris avec le repas du soir.

La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement par MINT-METFORMINE XR et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients avec une fonction rénale normale, et un suivi plus fréquent chez les patients avec une insuffisance rénale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m²) et chez les personnes âgées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)). La dose quotidienne maximale de MINT-METFORMINE XR chez les patients avec un eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m² to < 45 mL/min/1,73 m² est de 1000 mg.

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

Aucune période de transition n'est généralement nécessaire lors du passage d'hypoglycémiant oraux standard à MINT-METFORMIN XR, sauf dans le cas du chlorpropamide. On a fait passer des patients de la metformine à libération immédiate à des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine une fois par jour sans aucun incident (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Suite au passage de la metformine à libération immédiate à des comprimés à libération prolongée MINT-METFORMINE XR, on doit surveiller étroitement la glycémie et faire les ajustements posologiques nécessaires. Lorsqu'un patient passe du chlorpropamide, il faut faire preuve de prudence durant les deux premières semaines en raison de la rétention prolongée de chlorpropamide dans l'organisme qui pourrait entraîner un chevauchement des effets du médicament et la possibilité d'une hypoglycémie.

Administration concomitante de MINT-METFORMIN XR et d'une sulfonylurée orale chez les adultes

Si le patient n'a pas répondu à l'administration de la dose maximale de MINT-METFORMIN XR en monothérapie durant quatre semaines, on devrait considérer l'addition progressive d'une sulfonylurée orale tout en continuant l'administration de MINT-METFORMIN XR à la dose maximale, même si l'administration d'une sulfonylurée s'était soldée par un échec en première ou deuxième intention. Lors de l'administration concomitante de metformine et d'une sulfonylurée, le contrôle de la glycémie désiré peut être atteint en ajustant la posologie de chaque médicament. Dans un essai clinique portant sur des patients atteints de diabète de type 2 et traités préalablement au glyburide, à raison de 15 mg/jour, on a comparé l'efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine en association avec le glyburide à l'efficacité du glyburide employé seul (placebo), à contrôler la glycémie en mesurant les réductions importantes de la glycémie à jeun, de l'HbA_{1c}, de la fructosamine et de la réponse glycémique comparativement aux valeurs initiales (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Il faudrait déterminer la dose minimale effective de chaque médicament. Le risque d'hypoglycémie existe lors de l'administration concomitante de MINT-METFORMIN XR et d'une sulfonylurée. Il faut prendre les précautions appropriées. Si le patient n'a pas répondu de façon satisfaisante après un à trois mois de traitement concomitant avec la dose maximale de MINT-METFORMIN XR et la dose maximale d'une sulfonylurée, il faudrait considérer d'autres alternatives de traitement, incluant le passage à l'insuline.

4.4 Administration

Les comprimés doivent être pris entiers, avec un verre d'eau. Durant la période initiale de traitement et l'ajustement de la posologie, on devrait utiliser le test de glycémie à jeun afin d'évaluer la réponse thérapeutique aux comprimés MINT-METFORMIN XR à libération prolongée, et de déterminer la dose minimale efficace pour le patient. On doit prendre MINT-METFORMIN XR avec des aliments et les avaler entiers, avec un verre d'eau. Ne pas casser ou écraser les comprimés.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec le chlorhydrate de metformine. On pourrait dans un tel cas s'attendre à des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : troubles épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut prendre les mesures afin d'éliminer l'hypothèse d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement et des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées.

Des cas de surdosage de metformine ont été dénombrés, certains impliquant l'ingestion de plus de 50 g. Une hypoglycémie a été signalée dans quelque 10 % des cas sans qu'un lien de causalité avec la metformine soit établi. Environ 32 % des cas de surdosage de metformine s'accompagnaient d'une acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)). La metformine se prête à la dialyse, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

Une pancréatite peut survenir dans le cas d'un surdosage de metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à libération prolongée à 500 mg	Cellulose microcristalline, hypromellose, stéarate de magnésium, dioxyde de titane et Macrogol/PEG.
	Comprimé à libération prolongée à 1000 mg	Cellulose microcristalline, hypromellose, stéarate de magnésium, ammonio méthacrylate copolymère de type A, sébacate de dibutyle, dioxyde de titane et Macrogol/PEG.

Les comprimés MINT-METFORMIN XR à 500 mg sont blancs à blanc cassé, de forme ovale et pelliculés avec la gravure « 006 » sur une face et rien sur l'autre. Le comprimé sera exempt de défauts physiques.

Les comprimés MINT-METFORMIN XR à 500 mg sont blancs à blanc cassé, de forme ovale et pelliculés avec la gravure « 007 » sur une face et rien sur l'autre. Le comprimé sera exempt de défauts physiques.

MINT-METFORMIN XR est offert dans les emballages ci-dessous :

500 mg : flacon de 100 comprimés et 500 comprimés

1000 mg : flacon de 100 comprimés et 500 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation de MINT-METFORMIN XR doit être considérée comme un traitement complémentaire à un régime alimentaire et à un programme d'exercices physiques appropriés, et non comme un substitut à l'un ou l'autre. Il faut veiller à ce que MINT-METFORMIN XR ne soit pas administré lorsqu'il existe une contre-indication. Si, pendant le traitement par la metformine, le patient développe une maladie intercurrente aiguë telle qu'un dysfonctionnement hépatique cliniquement significatif, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou d'autres conditions compliquées par l'hypoxémie qui peuvent également causer une azotémie prérénale, le médicament doit être interrompu. En cas de vomissements, arrêter temporairement le médicament, exclure l'acidose lactique, puis reprendre la posologie avec précaution.

Cardiovasculaire

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) quelle qu'en soit la cause, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus du myocarde aigu et d'autres états caractérisés par une hypoxémie ont été associés à une acidose lactique et peuvent également provoquer une azotémie prérénale. Lorsque de tels événements surviennent chez des patients traités par MINT-METFORMIN XR, le médicament doit être rapidement interrompu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être mis en garde contre la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines dans des conditions où des risques d'hypoglycémie sont présents (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Lorsque MINT-METFORMIN XR est administré en combinaison avec une sulfonylurée ou avec de l'insuline, les patients doivent être avisés de faire preuve de prudence pour éviter une hyperglycémie en conduisant ou en opérant un véhicule ou des machineries potentiellement dangereuses.

Système endocrinien et métabolisme

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

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré grâce à la prise de MINT-METFORMIN XR, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de MINT-METFORMIN XR immédiatement et les mesures de soutien appropriées doivent être appliquées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend seulement la 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 agent antidiabétique ou de l'alcool.

Le patient âgé, affaibli ou malnutri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne, ou hypophysaire, ou d'insuffisance hépatique ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémifiants.

Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez la personne âgée et chez celle qui prend des bêtabloquants.

Hypothyroïdie

La metformine entraîne une diminution du taux de thyroïdostimuline (la TSH qui maîtrise l'activité de la thyroïde) chez les patients souffrant d'hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#)). Les résultats des études ont révélé que la metformine diminue les taux plasmatiques de TSH, souvent à des taux sous la normale lorsqu'elle est administrée à des patients atteints d'hypothyroïdie non traitée ou des patients atteints d'hypothyroïdie traitée efficacement avec la lévothyroxine. La diminution des taux plasmatiques de TSH n'est pas observée lorsque la metformine est administrée aux patients présentant un fonctionnement normal de la thyroïde. Il semble que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est nécessaire de surveiller régulièrement le taux de glycémie chez les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est entreprise, modifiée ou arrêtée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine](#)).

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de MINT-METFORMIN XR. Cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas.

L'acidose lactique peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate.

Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients) et touche 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. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale. Le risque d'acidose lactique

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

Le médecin doit apprendre au patient à reconnaître les symptômes pouvant témoigner de l'installation d'une acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de MINT-METFORMIN XR immédiatement et le patient doit être immédiatement hospitalisé.

Perte de l'équilibre glycémique

Une perte temporaire de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, une blessure, une infection ou une intervention chirurgicale chez le patient dont le diabète était équilibré grâce à un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut se révéler nécessaire de suspendre la prise de MINT-METFORMIN XR pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de MINT-METFORMIN XR une fois l'épisode aigu terminé.

Taux de vitamine B₁₂

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de cette substance est conseillé, au moins tous les 1 ou 2 ans, chez le patient qui reçoit MINT-METFORMIN XR pendant une longue période.

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 28 semaines, on a observé une diminution sous la normale du taux de vitamine B₁₂ sérique auparavant normal chez environ 7 % des participants qui recevaient de la metformine, sans relever d'autres manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend de la metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale. Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution des taux sériques de vitamine B₁₂ qui peut provoquer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés lors d'un traitement par la metformine dans le contexte d'une carence en vitamine. Il est recommandé de surveiller les taux sériques de vitamine B₁₂.

Appareil circulatoire

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, ayant entraîné la mort dans certains cas, ont été rapportés. Deux mécanismes ont été décrits pour l'induction de l'anémie hémolytique auto-immune par la metformine : la formation d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine ou la formation d'autoanticorps. Il est conseillé de surveiller les paramètres hématologiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Fonction 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 MINT-METFORMIN XR en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection. Le traitement par MINT-METFORMIN XR est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La prise de metformine peut entraîner une pancréatite. Les cas de pancréatite rapportés se sont produits soit dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir [5 SURDOSAGE, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)), soit chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine qui ont présenté en même temps une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique, ce qui indique une accumulation de metformine dans l'organisme.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La réponse à MINT-METFORMIN XR devrait faire l'objet d'une surveillance assurée par le dosage périodique de la glycémie à jeun et par la détermination de la concentration en hémoglobine glycosylée, le but visé consistant à ramener les valeurs de ces paramètres à l'intérieur de l'écart normal. Pendant l'adaptation posologique initiale, on peut se fonder sur la glycémie à jeun pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, il faudrait surveiller tant la glycémie que la concentration en hémoglobine glycosylée. Cette dernière mesure peut être particulièrement utile à l'évaluation de l'équilibre du diabète sur une longue période.

Une évaluation plus fréquente de la glycémie devrait être envisagée lorsque l'administration de MINT-METFORMIN XR est concomitante à celle de médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères ou à celle de médicaments qui causent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement au début du traitement avec le(s) médicament(s) qui peuvent causer une interaction (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents cationiques et Autres médicaments](#)).

La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement par MINT-METFORMIN XR et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale, et une surveillance plus fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale ($\text{DFGe} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et chez les patients âgés. Chez les patients dont le DFGe est inférieur à $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, une surveillance plus intensive des biomarqueurs glycémiqes et rénaux ainsi que des signes et symptômes de la maladie doit être effectuée surtout si le DFGe est inférieur à $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement de la dose, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)). MINT-METFORMIN XR doit être interrompue si le DFGe diminue à $\leq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, en hématocrite et numération des érythrocytes). L'anémie mégalo-blastique est rarement liée à l'emploi de la metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire](#)).

Il importe d'accorder une attention particulière aux complications précoces et tardives du diabète. Il est conseillé de procéder périodiquement à des explorations cardiovasculaires, ophtalmiques, hématologiques, hépatiques et rénales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie](#)).

Chez les patients qui reçoivent un traitement par la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée, particulièrement lorsque l'hormonothérapie est amorcée, modifiée ou interrompue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie](#) et [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine](#)).

Les personnes qui prennent la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K en concomitance avec MINT-METFORMIN XR doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction neurologique

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été rapportés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Dans certains des cas rapportés, l'encéphalopathie n'était pas associée à une acidose lactique, une hypoglycémie ou une dysfonction rénale.

Considérations périopératoires

L'emploi de MINT-METFORMIN XR 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 de ses reins a été vérifié.

Études radiologiques incluant l'utilisation d'agents de contraste iodés intravasculaires.

Des études intravasculaires de contraste avec des agents iodés (par exemple, un urogramme intraveineux, une cholangiographie intraveineuse, une angiographie et des scans de tomodensitométrie (TDM) avec des agents de contraste intraveineux) peuvent mener à une altération de la fonction rénale aigue et ont été associées avec une acidose lactique chez les patients recevant MINT-METFORMIN XR (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, chez les patients chez qui de telles études sont planifiées, le traitement par MINT-METFORMIN XR doit être temporairement interrompu au moment de la procédure ou avant celle-ci, retenu 48 heures à la suite de la procédure et réinstauré seulement une fois que la fonction rénale a été réévaluée et trouvée normale.

Fonction rénale

On sait que le chlorhydrate de metformine est excrété en grande partie par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. MINT-METFORMIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m² (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))). Chez les patients d'âge avancé, la dose de MINT-METFORMIN XR doit être soigneusement ajustée pour établir la dose minimale permettant d'obtenir un effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé à une diminution de la fonction rénale. Chez les patients âgés, la fonction rénale doit être surveillée plus fréquemment et, en général, la dose de MINT-METFORMIN XR ne doit pas être augmentée jusqu'à la dose maximale (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à

l'installation d'une atteinte rénale et MINT-METFORMIN XR doit être interrompu si le DFGe diminue à $\leq 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Une prudence particulière doit être exercée dans les situations où la fonction rénale peut être altérée, par exemple chez les personnes âgées, en cas de déshydratation, lors de l'initiation d'un traitement antihypertenseur ou d'un traitement diurétique, ou lors de l'initiation d'un traitement par un AINS.

Les études radiologiques impliquant l'utilisation de produits de contraste iodés intravasculaires peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez les patients recevant de la metformine. La metformine doit être interrompue temporairement au moment de l'intervention ou avant celle-ci, suspendue pendant 48 heures après l'intervention et réintroduite seulement après que la fonction rénale ait été réévaluée et trouvée normale.

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine : L'emploi concomitant de médicaments tels que les agents cationiques excrétés par l'intermédiaire des tubes urinaires peut entraîner une diminution de la fonction rénale, une altération notable des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de la metformine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Il faut donc employer ces agents avec prudence.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

MINT-METFORMIN XR est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'innocuité de la metformine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur la metformine chez la femme enceinte. Des données récentes incitent à penser que le déséquilibre de la glycémie gestationnelle est lié à une plus grande fréquence d'anomalies congénitales. La plupart des spécialistes s'entendent donc pour dire que l'on devrait recourir à l'insulinothérapie pendant la grossesse afin de maintenir la glycémie le plus près possible de la normale.

Une étude de toxicité combinée sur la fertilité et le développement chez le rat (0, 150, 450 ou 900 mg/kg/jour administré oralement) n'a démontré aucun effet indésirable sur la fertilité et le développement embryofœtal, bien que l'on ait noté une diminution du poids des organes reproductifs à la dose de 900 mg/kg/jour. Une étude du développement embryofœtal chez le lapin n'a décelé aucune malformation ou changement externe, squelettique ou des tissus mous à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

MINT-METFORMIN XR est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Des études menées chez des rates en lactation montrent que la metformine est excrétée dans le lait et atteint des taux comparables à ceux du plasma. La metformine est également excrétée dans le lait maternel humain en très petites quantités.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées (> 80 ans)

Il ne faut pas entreprendre un traitement par la metformine chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique, 7.1.4 Personnes âgées](#)). Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale. La metformine doit être soigneusement ajusté afin d'adapter la dose minimale pour un effet glycémique adéquat parce que le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#) et [Populations particulières](#)). En général, chez les patients âgés, la dose de MINT-METFORMIN XR ne doit pas être augmentée jusqu'à la dose maximale (voir [4.1 Considérations posologiques, Personnes âgées](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement de la dose](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'acidose lactique est un effet indésirable rare, mais grave, associée au traitement par MINT-METFORMIN XR. L'acidose lactique entraîne la mort dans environ 50 % des cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique](#)).

Les réactions indésirables les plus fréquemment associées au traitement par la metformine sont : diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie et flatulence.

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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

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

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

Système organique/ terme préféré	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 1 500 mg QD N=176 (%)	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 2 000 mg QD N=279 (%)	Comprimés de metformine à libération immédiate à 1 500 mg am/pm N=174 (%)
Patients avec au moins un EI	133 (75,6)	222 (79,6)	136 (78,2)
Troubles gastro-intestinaux	85 (48,3)	134 (48,0)	73 (42,0)
Diarrhée	32 (18,2)	63 (22,6)	30 (17,2)
Nausée	30 (17)	41 (14,7)	24 (13,8)
Dyspepsie	15 (8,5)	35 (12,5)	13 (7,5)
Vomissement	14 (8,0)	15 (5,4)	6 (3,5)
Distension abdominale	5 (2,8)	22 (7,9)	1 (0,6)
Constipation	8 (4,5)	14 (5)	5 (2,9)
Douleur abdominale	13 (7,4)	12 (4,3)	7 (4,0)

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

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

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

La diarrhée a causé le retrait du médicament à l'étude chez 0,7 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine + SU, comparativement à aucun dans le groupe ayant reçu placebo + SU.

Tableau 3 Effets indésirables durant le traitement rapportés par plus de 5 %* des patients pour l'ensemble des groupes sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine vs le groupe placebo

Effet indésirable (Terme préconisé par MedDRA)	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine + SU (n = 431)	Placebo + SU (n = 144)
Hypoglycémie	13.7 %	4.9 %
Diarrhée	12.5 %	5.6 %
Nausée	6.7 %	4.2 %

*Les EI qui étaient plus fréquents chez les patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine que chez ceux traités avec un placebo.

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

- Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleur à l'oreille
- Réactions gastro-intestinales : vomissements, dyspepsie, flatulence, douleur abdominale supérieure, douleur abdominale, distension abdominale, mal de dent, selles molles
- Troubles généraux et au point d'administration : asthénie, douleurs thoraciques.
- Troubles du système immunitaire : allergie saisonnière
- Infections et infestations : gastro-entérite virale, abcès dentaire, amygdalite, infection fongique
- Blessure, empoisonnement et complications liées à la procédure : claquage.
- Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs dans les membres, myalgies, crampes musculaires
- Troubles du système nerveux : étourdissements, tremblements, céphalée due à la sinusite
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale.
- Troubles cutanés et sous-cutanés : contusion
- Troubles vasculaires : hypertension artérielle

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

On a rapporté, avec une incidence de moins de 1 %, les effets indésirables suivants chez les patients ayant reçu des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine dans l'étude contrôlée par placebo :

- Troubles hématologiques : thrombocytopénie, neutropénie
- Troubles oculaires : vision trouble
- Réactions gastro-intestinales : flatulence, troubles gastriques, inconfort gastro-intestinal, selles molles, vomissements
- Troubles généraux et au point d'administration : effet indésirable, asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, léthargie, œdème qui s'aggrave, œdème périphérique, frissons
- Infections et infestations : gastro-entérite virale

- Investigations : diminution de la glycémie, test de la fonction hépatique anormal, crampes musculaires, augmentation du nombre de leucocytes.
- Troubles du métabolisme et de l'alimentation : hyperglycémie
- Troubles du système nerveux : étourdissements, migraines, paresthésie, syncope, tremblements
- Troubles de l'appareil génital et des seins : dysfonction sexuelle
- Troubles respiratoires : rhinorrhée, congestion des sinus

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables observés après la mise en marché du chlorhydrate de metformine sont les suivants :

- Troubles de l'appareil circulatoire et du système lymphatique : anémie hémolytique, ayant causé la mort dans certains cas.
- Réactions gastro-intestinales : Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale supérieure, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements.
- Troubles hépatobiliaires : Anomalies lors des tests de la fonction hépatique ou hépatite qui se résorbe après interruption de la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique induite par le médicament, hépatite, pancréatite.
- Investigations : Augmentation du taux d'acide lactique dans le sang. Diminution des taux de thyrostimuline chez les patients avec une hypothyroïdie traitée ou non traitée.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique, diminution d'absorption de la vitamine B₁₂ avec diminution des taux sériques lors d'une utilisation à long terme de la metformine, perte de poids, diminution de l'appétit
- Troubles du système nerveux : Encéphalopathie, neuropathie périphérique chez les patients présentant une carence en vitamine B₁₂.
- Réactions de la peau et des tissus sous-cutanés : Photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée et urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent potentialiser l'effet de la metformine, notamment les médicaments de type sulfonylurée dans le traitement du diabète. L'administration simultanée de ces deux types de médicaments pourrait produire une réaction hypoglycémique, surtout s'ils sont administrés chez des patients recevant déjà d'autres médicaments qui, eux-mêmes, peuvent potentialiser l'effet des sulfonylurées. Ces médicaments peuvent être les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent être mis en garde contre une consommation excessive d'alcool, qu'elle soit aiguë ou chronique, lors du traitement par MINT-METFORMIN XR, car la consommation d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Le chlorhydrate de metformine et les sulfonylurées : Avec l'administration concomitante de MINT-METFORMIN XR et de sulfonylurée (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 du chlorhydrate de metformine à libération prolongée et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique de la metformine, puisque l'ASC, la C_{max} et la T_{max} sont demeurées inchangées. Les changements pharmacodynamiques n'ont pas été évalués dans cette étude (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant avec MINT-METFORMIN XR et les sulfonylurées orales](#)). Dans une étude clinique chez des patients souffrant de diabète de type 2 et qui avaient été traités antérieurement par le glyburide, le traitement avec une association de chlorhydrate de metformine à libération prolongée plus glyburide a résulté en une baisse significative de la HbA_{1c} entre les valeurs initiales et finales, comparativement au traitement par la SU seule (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Avec l'administration concomitante de MINT-METFORMIN XR et d'une sulfonylurée, existe le risque d'hypoglycémie associé au traitement par la sulfonylurée. 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 MINT-METFORMIN XR et la dose maximale d'une sulfonylurée, 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, ainsi 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 sulfonylurées, qui se lient fortement à ces protéines.

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

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

Furosémide

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de la metformine et du furosémide s'est traduit par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces 2 produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de la metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC habituellement observées après l'administration du 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'interaction consécutive à l'administration concomitante de la metformine et du 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 la metformine et de la nifédipine a entraîné des augmentations respectives de 20 % et de 9 % de la C_{max} plasmatique de metformine et de l'ASC ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}) et la demi-vie de ce produit ne soient altérés.

Agents cationiques

En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite chez des volontaires sains. Dans les études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents, on a observé une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. 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 la metformine ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinifères (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Lévothyroxine :

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Les taux de glycémie doivent être surveillés, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est amorcée, modifiée ou interrompue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)) et la dose de metformine doit être ajustée au besoin.

Anticoagulant phénprocoumone : On a signalé que le taux d'élimination de l'anticoagulant phénprocoumone augmente de 20 % lorsqu'il est utilisé en même temps que la metformine. Par conséquent, une surveillance étroite est recommandée chez les patients administrant simultanément de la metformine et de la phénprocoumone ou d'autres anticoagulants de type vitamine K. Dans de tels cas, une augmentation importante du temps de prothrombine peut survenir à l'arrêt du traitement par metformine avec un risque accru d'hémorragie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés à libération prolongée MINT-METFORMIN XR ont été conçus pour être administrés avec des aliments. On doit prendre les comprimés à libération prolongée MINT-METFORMIN XR 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, on a observé une augmentation de l'ASC et un délai de la 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 dans la C_{max} . Dans une étude pharmacocinétique ouverte par scintigraphie auprès de volontaires, on a

évalué le chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 500 mg administré avec des repas contenant diverses proportions de matières grasses. Le temps de rétention gastrique et l'exposition systémique de la metformine étaient plus élevés dans le groupe ayant pris un repas riche en matières grasses que dans le groupe ayant pris un repas à teneur en gras réduite de 30 % recommandé par l'AHA, ce qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet d'obtenir une libération prolongée de metformine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les études de contraste intravasculaire avec des produits iodés peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez des patients recevant de la metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La metformine est un agent antihyperglycémique qui améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de diabète de type 2, en abaissant la glycémie basale et postprandiale. Ses mécanismes d'action pharmacologiques sont différents de ceux des autres classes d'agents antihyperglycémiques 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 périphériques du glucose. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne produit pas d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 ou chez les sujets normaux [sauf dans des circonstances particulières (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))] et ne provoque pas d'hyperinsulinémie. Avec le traitement par la metformine, la sécrétion d'insuline reste inchangée alors que les taux d'insuline à jeun et la réponse insulinaire plasmatique diurne peuvent en fait diminuer.

Aux doses thérapeutiques, la metformine n'abaisse pas les taux de glucose plasmatique chez les animaux ou les humains non diabétiques. Il a été démontré que l'administration orale de metformine abaisse efficacement les taux de glucose plasmatique chez les souris diabétiques induites par la streptozocine, les souris KK génétiquement diabétiques, les rats *fa/fa* femelles obèses et les rats diabétiques induits par l'alloxane. En plus de ses effets antihyperglycémiques, il a été démontré que la metformine a des effets hypolipidémiques et améliore significativement la progression et la régression des lésions athérosclérotiques. Il a également été démontré que la metformine réduit la pression artérielle chez les rats spontanément hypertendus, soit par des effets sympathoinhibiteurs, soit par un effet direct sur la réactivité des muscles lisses vasculaires à la norépinéphrine, et/ou par une atténuation de l'hyperinsulinémie.

L'effet antihyperglycémique de la metformine ne semble pas être dû à des effets sur les concentrations plasmatiques d'insuline ou de glucagon. Bien que certaines études aient démontré que la metformine produit une augmentation de la liaison aux récepteurs de l'insuline ou une augmentation du nombre de récepteurs de faible affinité, il est généralement admis que les effets antihyperglycémiques de la metformine sont peu corrélés à la liaison à l'insuline et que ses effets sur la liaison et le nombre de récepteurs ne sont pas directement liés à ses effets métaboliques et cliniques. Un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline a été exclu comme mécanisme des effets antihyperglycémiques car la metformine n'augmente pas les taux circulants d'insuline et il n'a pas été démontré

expérimentalement qu'elle stimule la sécrétion d'insuline. Bien que le mécanisme précis de l'action hypoglycémique de la metformine ne soit pas clair, il est probable qu'elle interrompe les processus oxydatifs mitochondriaux dans le foie et corrige les anomalies du métabolisme calcique intracellulaire dans les tissus sensibles à l'insuline (foie, muscle squelettique et adipocytes) et les tissus cardiovasculaires d'après des études spécifiques.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

On ne comprend pas encore complètement le mode d'action expliquant l'effet antihyperglycémiant de la metformine et plusieurs mécanismes en sont probablement responsables. Les modes d'action suivants ont été avancés :

1) augmentation de la fixation des récepteurs 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 différents modèles animaux d'hyperglycémie, incluant la souris rendue diabétique par la streptozotocine, la souris KK génétiquement diabétique, le rat obèse femelle *fa/fa* et le rat rendu diabétique par l'alloxane. La metformine n'abaisse pas le niveau basal de glycémie sous le seuil physiologique normal autant chez l'animal que chez l'homme diabétique.

L'effet antihyperglycémiant de la metformine ne semble pas résulter d'effets sur l'insulinémie ou sur les concentrations de glucagon. Bien que certaines études aient démontré que la metformine favorise la fixation des récepteurs 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 un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline pour expliquer ses effets antihyperglycémians parce que la metformine n'augmente pas les taux d'insuline en circulation et l'on n'a pu démontrer expérimentalement qu'elle stimule la sécrétion d'insuline.

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

Plusieurs études, autant *in vitro* qu'*in vivo*, ont été menées pour déterminer les effets de la metformine sur le captage du glucose par les tissus, sur l'oxydation du glucose et sur la synthèse du glycogène. En général, la metformine potentialise le captage du glucose par les tissus induit par l'insuline, et les muscles squelettiques constituent les sites les plus importants. Cet effet semble être due 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 antihyperglycémiant, on a démontré que la metformine possède des propriétés hypolipidémiques et qu'elle permet d'améliorer la progression et la régression des lésions athérosclérotiques. On a démontré que la metformine est efficace pour freiner l'hypertriglycéridémie induite par le fructose et les matières grasses; il semble que la metformine empêche le transfert des triglycérides alimentaires du tractus gastro-intestinal au plasma et réduit le captage des lipides absorbés par les tissus adipeux.

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

La metformine a également modifié le métabolisme lipidique de la paroi aortique, empêchant la biosynthèse intramurale des lipides.

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

Plusieurs études sur les interactions médicamenteuses de la metformine sont disponibles dans les ouvrages scientifiques. On a montré que la metformine augmente l'élimination de la phénprocoumone 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 phénprocoumone pourrait s'expliquer par une augmentation du débit sanguin dans le foie. On a également démontré que la metformine pouvait contrecarrer les effets hyperglycémiant du diazépam et de la nifédipine.

10.2 Pharmacodynamie

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Tableau 4 : Sommaire des paramètres pharmacocinétiques moyens

Paramètres pharmacocinétiques (n=35)	A	B	C	D
	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 500 mg 1 x 500 mg (YT5402)	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 500 mg 2 x 500 mg (YT5402)	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 500 mg 3 x 500 mg (YT5402)	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 500 mg 5 x 500 mg (YT5402)
ASC _{0-t} (ng*h/mL)	3348 ± 830	6392 ± 1839	8911 ± 2828	13463 ± 4719
ASC _{0-∞} (ng*h/mL)	3501 ± 796	6705 ± 1918	9299 ± 2833	14161 ± 4432
C _{max} (ng/mL)	473,1 ± 145,4	867,5 ± 223,4	1171,0 ± 297,4	1629,9 ± 398,7
T _{max} (h)	3,9 ± 0,5	4,1 ± 0,5	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,4
t _½ (h)	6,9 ± 3,1	7,2 ± 2,5	7,5 ± 3,2	9,9 ± 8,6

Absorption

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

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

Des repas à teneur faible et élevée en matières grasses ont augmenté l'exposition systémique (tel que mesurée par l'ASC) des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine d'environ 38 et 73 %, respectivement, par rapport à l'administration à jeun.

Les deux types de repas ont prolongé la T_{max} de la metformine d'environ 3 heures, mais la C_{max} n'a pas été affectée. Dans une étude pharmacocinétique ouverte par scintigraphie auprès de volontaires sains, on a évalué les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 500 mg administré avec des repas contenant diverses proportions de matières grasses. Le temps de rétention gastrique et

l'exposition systémique de la metformine étaient plus élevés dans le groupe ayant pris un repas riche en matières grasses que dans le groupe ayant pris un repas à teneur en gras réduite de 30 % recommandé par l'AHA, ce qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet d'obtenir une libération prolongée de metformine. Pour les temps de transit inférieur à 7 heures comme c'est parfois le cas des repas à teneur en gras réduite de 30 % recommandé par l'AHA, l'absorption de la metformine pourrait être réduite de façon presque proportionnelle à la réduction du temps de transit dans le tractus gastro-intestinal supérieur.

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination plasmatique apparente de la metformine suite à l'administration d'une dose unique de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée est d'environ 8 heures. Les résultats d'une étude de la proportionnalité des doses portant sur l'administration par voie orale de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée de 500 mg à 2500 mg une fois par jour, indique une absence de proportionnalité des doses, puisque l'ASC et la C_{max} ont augmenté de façon non-linéaire aux doses administrées.

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

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

Aucune étude pharmacocinétique des comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'a été réalisée.

Personnes âgées

Les données limitées issues des études pharmacocinétiques contrôlées de la metformine chez les sujets âgés en bonne santé suggèrent que la clairance plasmatique totale de la metformine est diminuée, que la demi-vie est prolongée et que la C_{max} est augmentée, par rapport aux sujets jeunes en bonne santé. D'après ces données, il semble que la modification de la pharmacocinétique de la metformine avec le vieillissement soit principalement due à une modification de la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées](#)).

Sexe

Dans les études pharmacocinétiques menées chez des volontaires sains, il n'y avait pas de différences importantes entre les sujets masculins et féminins en ce qui concerne l'ASC de la metformine (hommes = 268, femmes = 293) et la $t_{1/2}$ (hommes = 229, femmes = 260). Cependant, la C_{max} de la metformine était un peu plus élevée chez les sujets féminins (rapport C_{max} femmes/hommes = 1,4). Il est peu probable que les différences entre les sexes pour la C_{max} soient cliniquement importantes.

Race et origine ethnique

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

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

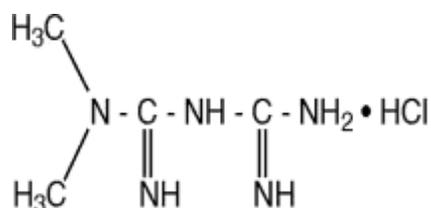
Les comprimés MINT-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine à libération prolongée) doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide
Formule moléculaire :	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	165,62 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche.

Le chlorhydrate de metformine est très soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool. Il est pratiquement insoluble dans l'acétone et le dichlorure de méthylène.

pKa : Le pKa de la metformine est de 2,8, 11,5 (32 °C).

Le pH d'une solution contenant 10 % de chlorhydrate de metformine dans l'eau purifiée est de 6,89 (~7,0), à la température de 25 °C.

Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine consistent en préparations à libération modifiée qui contiennent 500 ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire comportant deux traitements et deux périodes, a été menée auprès de sujets adultes en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MINT-METFORMIN XR à 500 mg et ^{Pr}GLUMETZA^{MD}. Au total, 65 sujets ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	7593,63 7867,41 (24,74)	7501,55 7897,16 (28,72)	101,2	96,0 - 106,8
ASC _I (ng·h/mL)	8013,70 8293,54 (24,40)	8043,64 8470,41 (29,01)	99,6	94,6 - 104,9
C _{max} (ng/mL)	708,71 721,98 (19,23)	649,26 666,92 (23,58)	109,2	104,1 - 114,5
T _{max} ³ (h)	7,00 (2,00 - 12,50)	8,00 (2,02 - 13,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	4,07 (18,69)	4,24 (24,51)		

¹ Comprimés MINT-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) à libération prolongée à 500 mg de Mint Pharmaceuticals Inc.

² Comprimés ^{Pr}GLUMETZA^{MD} (chlorhydrate de metformine) à libération prolongée à 500 mg de Valeant Canada LP

³ Exprimé uniquement en médiane (intervalle)

⁴ Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (CV %)

Une étude de type croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire comportant deux traitements et deux périodes, a été menée auprès de sujets adultes en bonne santé et non à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MINT-METFORMIN XR à 500 mg et ^{Pr}GLUMETZA^{MD}. Au total, 83 sujets ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (h*ng/mL)	6897,72 7224,68 (28,39)	7023,53 7323,41 (27,43)	98,2	94,4 - 102,2
ASC _i (ng·h/mL)	7305,91 7633,42 (27,72)	7544,72 7894,25 (30,22)	96,8	93,1 - 100,8
C _{max} (ng/mL)	636,37 658,30 (24,74)	590,14 609,84 (25,39)	107,8	104,3 - 111,5
T _{max} ³ (h)	6,50 (4,00 - 12,50)	7,50 (3,00 - 13,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	3,99 (22,77)	4,21 (36,45)		

¹ Comprimés MINT-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) à libération prolongée à 500 mg de Mint Pharmaceuticals Inc.

² Comprimés ^{Pr}GLUMETZA^{MD} (chlorhydrate de metformine) à libération prolongée à 500 mg de Valeant Canada LP

³ Exprimé uniquement en médiane (intervalle)

⁴ Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (CV %)

Une étude référencée répliquée de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire comportant deux traitements et trois périodes, a été menée auprès de sujets adultes en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MINT-METFORMIN XR à 1000 mg et ^{Pr}GLUMETZA^{MD}. Au total, 56 sujets ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1 x 1000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (h*ng/mL)	12368,70 13998,01 (41,67)	11499,69 13257,40 (45,35)	107,6	94,1 - 122,9
ASC _i (ng·h/mL)	12963,02 14522,10 (40,60)	12039,51 13748,18 (44,09)	107,7	95,0 - 122,0
C _{max} (ng/mL)	1111,44 1212,97 (37,43)	1145,58 1249,52 (35,65)	97,0	87,9 - 107,1

Metformine (1 x 1000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
T _{max} ³ (h)	7,50 (4,00 - 13,00)	8,25 (2,00 - 12,50)		
T _{1/2} ⁴ (h)	4,79 (42,31)	4,75 (33,92)		

¹ Comprimés MINT-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) à libération prolongée à 1000 mg de Mint Pharmaceuticals Inc.

² Comprimés PrGLUMETZA^{MD} (chlorhydrate de metformine) à libération prolongée à 1000 mg de Valeant Canada LP

³ Exprimé uniquement en médiane (intervalle)

⁴ Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (CV %)

Une étude référencée répliquée de type croisé, à dose unique et à répartition aléatoire comportant deux traitements et trois périodes, a été menée auprès de sujets adultes en bonne santé et non à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MINT-METFORMIN XR à 1000 mg et PrGLUMETZA^{MD}. Au total, 62 sujets ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1 x 1000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (h*ng/mL)	13154,72 13796,71 (30,56)	13721,12 14104,96 (25,05)	95,9	90,9 - 101,1
ASC _i (ng·h/mL)	13567,24 14201,38 (30,27)	14115,31 14497,70 (24,90)	96,1	91,3 - 101,2
C _{max} (ng/mL)	1079,32 1125,94 (30,84)	1202,18 1234,34 (24,53)	89,8	85,6 - 94,1
T _{max} ³ (h)	9,00 (3,00 - 13,50)	11,00 (6,00 - 16,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	3,68 (22,44)	3,71 (17,84)		

¹ Comprimés MINT-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) à libération prolongée à 1000 mg de Mint Pharmaceuticals Inc.

² Comprimés PrGLUMETZA^{MD} (chlorhydrate de metformine) à libération prolongée à 1000 mg de Valeant Canada LP

³ Exprimé uniquement en médiane (intervalle)

⁴ Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (CV %)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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.

Toxicologie générale :

Toxicité chronique

Dans une étude de toxicité par voie orale/gavage de 26 semaines, 160 rats Sprague-Dawley ont reçu des doses de 150, 450, 900 mg/kg/jour. La dose sans effet observé dans cette étude était de 150 mg/kg/jour. Diminution du gain de poids corporel aux doses de 450 et 900 mg/kg/jour, des modifications des paramètres de laboratoire clinique (diminution du nombre total de leucocytes, de lymphocytes et de neutrophiles) et du poids de certains organes ont été observées à la dose de 900 mg/kg/jour.

Dans une autre étude de toxicité orale de 39 semaines, 32 chiens beagle ont reçu des doses de 20, 40, 60, 80 mg/kg/jour. Ce n'est qu'à la dose de 80 mg/kg/jour que des effets liés au traitement sur la consommation alimentaire ont été observés chez les femelles.

Cancérogénicité

Dans une étude de 26 semaines sur la cancérogénicité cutanée chez des souris transgéniques, 150 souris ont reçu des doses de 500, 1000, 2000 mg/kg/jour. Il n'y a aucun résultat et aucun papillome aux sites de traitement. **On n'a observé aucun signe de cancérogénicité chez les souris mâles ou femelles.**

Dans une étude de cancérogénicité orale/gavage de 104 semaines chez le rat, 400 rats / Sprague-Dawley ont reçu 150, 300, 450 mg/kg/jour pour les mâles et 150, 450, 900, 1200 mg/kg/jour pour les femelles. **Ces doses sont approximativement deux à quatre fois la dose quotidienne maximale de 2000 mg recommandée chez l'humain en fonction des comparaisons de la surface corporelle.** La dose sans effet observé dans cette étude était de 450 mg/kg/jour. **On n'a observé aucun signe de cancérogénicité avec la metformine chez les rats mâles ou femelles. Par contre, il y avait une fréquence plus accrue d'adénomes et d'hyperplasie diffuse dans les parathyroïdes des rats mâles sous traitement.** Une hyperplasie parathyroïdienne a été observée chez les mâles à toutes les doses, mais pas chez les femelles.

Des résultats non néoplasiques ont été observés chez les femelles et non chez les mâles, aucune tumorigénicité n'a été observée et une augmentation du poids des reins des femelles à 900 et 1200 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Les tests *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène de la metformine. Le test AMES a été effectué, à des doses de 100, 333, 1000, 5000 mcg/plaque avec la souche *Salmonella /E. coli*. Les résultats étaient tous négatifs.

Un test *in vitro* de cytogénétique - lymphome de souris a été effectué, doses à 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mcg/plaque avec des souches de cellules de souris /Lymphome. Les résultats obtenus étaient tous négatifs.

Cytogénétique *in vivo* - test du micronoyau de souris, 70 souris ICR ont reçu des doses orales de 500, 1000, 2000 mg/kg. Les résultats obtenus étaient également tous négatifs.

Toxicité pour la reproduction

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par la metformine quand administrée à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour, ce qui est approximativement quatre fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction des comparaisons de la surface corporelle (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Dans une étude de toxicité de segment I/II chez le rat (Fertilité et toxicité pour le développement), 200 rats Sprague-Dawley Des rats (100 mâles et 100 femelles) ont reçu par voie orale 150, 450, 900 mg/kg/jour. Une diminution du poids des organes reproducteurs mâles à 900 mg/kg/jour a été notée.

Dans une deuxième étude de toxicité de segment III (toxicité pré et postnatale), 100 rats Sprague-Dawley femelles accouplées ont reçu par voie orale 150, 300, 600 mg/kg/jour. La dose sans effet observé dans cette étude était de 150 mg/kg/jour. Une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire des femelles F1 a été observée à 300 et 600 mg/kg/jour.

Dans une troisième étude de toxicité de segment II chez les lapins (toxicité pour le développement chez les lapins), 80 lapines blanches de Nouvelle-Zélande en gestation ont reçu 30, 60 et 90 mg/kg/jour par voie orale ou par sonde gastrique. La dose sans effet observé dans cette étude était supérieure à 90 mg/kg/jour et aucun effet sur les malformations externes, des tissus mous ou du squelette n'a été noté.

Étude de transition

Une étude de transition chez des chiens a été menée, 70 Beagles ont été administrés oralement 250, 500 et 1000 mg/jour. Le niveau d'aucune incidence dans cette étude était de 250 mg/jour et une perte de poids sévère et des manifestations cliniques à des doses de 500 mg/jour et plus ont été observés.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

^{Pr}GLUMETZA^{MD}, comprimés chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 500 mg et 1000 mg, et ^{Pr}GLUMETZA^{MD} (SB) (comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 1000 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 264310, monographie de produit, Bausch Santé (14 FÉV 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **MINT-METFORMIN XR**

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MINT-METFORMIN XR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MINT-METFORMIN XR**.

Mises en garde et précautions importantes

- **MINT-METFORMIN XR** peut provoquer une acidose lactique. Il s'agit d'une affection grave lorsque l'organisme contient trop d'acide lactique. Elle peut entraîner la mort.
- Le risque d'acidose lactique est plus élevé si vous avez :
 - des problèmes hépatiques, rénaux ou cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque.
 - vous buvez beaucoup d'alcool. Vous ne devez pas boire d'alcool pendant que vous prenez **MINT-METFORMIN XR**.
- Arrêtez immédiatement de prendre **MINT-METFORMIN XR** et parlez-en à votre professionnel de la santé si vous présentez les symptômes suivants :
 - malaise, douleur musculaire, respiration difficile ou rapide, fatigue extrême, faiblesse, maux d'estomac, douleur à l'estomac, sensation de froid, pression sanguine basse ou rythme cardiaque lent.
- **MINT-METFORMIN XR** peut également provoquer des diarrhées, des nausées, des maux d'estomac, des ballonnements, des gaz ou une perte d'appétit.
 - Si l'un de ces effets secondaires revient après que vous avez pris la même dose de **MINT-METFORMIN XR** pendant plusieurs jours ou semaines, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé. Ces symptômes peuvent être dus à une acidose lactique.

L'acidose lactique doit être traitée à l'hôpital. Votre professionnel de la santé décidera des meilleures options de traitement pour vous.

Pour quoi **MINT-METFORMIN XR** est-il utilisé?

MINT-METFORMIN XR est utilisé pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2. **MINT-METFORMIN XR** peut être utilisé avec d'autres médicaments antidiabétiques ou seul.

Comment **MINT-METFORMIN XR** agit-il?

MINT-METFORMIN XR aide à contrôler votre glycémie. Il est censé aider votre organisme à mieux répondre à l'insuline qu'il fabrique naturellement.

L'hyperglycémie peut être réduite par un régime alimentaire et l'exercice physique, par un certain nombre de médicaments pris par voie orale et par des injections d'insuline. Pendant que vous prenez MINT-METFORMIN XR, continuez à faire de l'exercice et à suivre le régime alimentaire conseillé par votre professionnel de la santé pour votre diabète.

Quels sont les ingrédients dans MINT-METFORMIN XR?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux MINT-METFORMIN XR 500 mg : Cellulose microcristalline, hypromellose, stéarate de magnésium, dioxyde de titane et Macrogol/PEG

Ingrédients non médicinaux MINT-METFORMIN XR 1000 mg : Cellulose microcristalline, hypromellose, stéarate de magnésium, ammonio méthacrylate copolymère de type A, sébacate de dibutyle, alcool isopropylique, acétone, dioxyde de titane et Macrogol/PEG.

Ne prenez pas MINT-METFORMIN XR si :

- vous avez une allergie connue à la metformine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition des comprimés MINT-METFORMIN XR à libération prolongée;
- vous êtes atteint d'un diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type I);
- vous souffrez d'une acidose (y compris une acidocétose diabétique avec ou sans coma ou des antécédents d'acidocétose avec ou sans coma)
- vous avez des antécédents d'acidose lactique – (trop grande quantité d'acide dans le sang);
- vous avez de graves problèmes de foie
- vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une maladie cardiaque qui peut causer l'hypoxémie (faible niveau d'oxygène dans le sang).
- vous avez de graves problèmes de reins
- vous consommez régulièrement de l'alcool
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (agents de contraste iodé);
- vous êtes stressé, souffrez d'une infection grave ou avez un traumatisme;
- vous devez subir une chirurgie ou êtes en convalescence après votre chirurgie;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau) ou d'un choc;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-METFORMIN XR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des antécédents de maladie rénale;
- êtes âgé de 80 ans ou plus et vous N'AVEZ PAS subi de test visant à évaluer votre fonction rénale;
- avez des problèmes de foie
- souffrez d'une acidocétose métabolique (acidocétose diabétique);
- avez eu une crise cardiaque récente

- avez eu un accident vasculaire cérébral récent
- souffrez d'une infection grave
- êtes déshydraté
- devez subir une intervention chirurgicale
- devez subir une radiographie ou un scanner
- êtes enceinte, vous allaitez ou vous prévoyez une grossesse
- avez une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique
- buvez de l'alcool
- avez des problèmes hormonaux (glandes surrénales ou pituitaires)
- souffrez d'hypoglycémie
- avez un faible apport calorique quotidien

Autres mises en garde à connaître :

Taux de vitamine B₁₂ :

- MINT-METFORMIN XR peut entraîner un faible taux de vitamine B₁₂. Cela peut provoquer **une neuropathie périphérique** (lésions nerveuses).

Problèmes de thyroïde :

- MINT-METFORMIN peut provoquer **une hypothyroïdie** (faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes) si :
 - vous avez des problèmes de thyroïde ou si vous êtes traité par la lévothyroxine (un médicament utilisé pour traiter les problèmes de thyroïde).
- Votre professionnel de la santé surveillera la santé de votre thyroïde pendant le traitement.

Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre », ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Hypoglycémie :

- MINT-METFORMIN XR provoque rarement une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) par elle-même.
- L'hypoglycémie peut survenir si vous :
 - ne mangez pas assez
 - buvez de l'alcool
 - prenez d'autres médicaments pour abaisser le taux de sucre dans le sang
 - vous avez des problèmes hormonaux (glande surrénale ou pituitaire) ou des problèmes de foie.

Contrôles et tests : Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé, avant, pendant et à la fin de votre traitement. Ils vont :

- Faire des analyses de sang et d'urine pour vérifier votre santé sanguine et votre taux de sucre.
- Vérifier que votre cœur, vos yeux, votre thyroïde et votre foie fonctionnent correctement.
- Vérifier la santé de vos reins avant le début du traitement et pendant le traitement par MINT-METFORMIN XR.

Patients âgés de plus de 65 ans :

- Vous ne devez pas prendre MINT-METFORMIN XR si vous avez plus de 80 ans, sauf si certains tests sont effectués pour vérifier la santé de vos reins.

Grossesse et allaitement :

Les femmes

- Ne prenez pas MINT-METFORMIN XR si vous êtes enceinte. Il peut nuire à votre bébé à naître.
- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par MINT-METFORMIN XR.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez MINT-METFORMIN XR.

Conduite et utilisation de machines : Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous développez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

Si l'un ou l'autre des effets secondaires nommés ci-haut se manifeste, contactez votre professionnel de la santé immédiatement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MINT-METFORMIN XR :

- d'autres médicaments contre le diabète comme le glyburide, l'insuline et la rosiglitazone;
- les médicaments cationiques qui pourraient interférer avec l'élimination de la metformine (cimétidine);
- les produits de contraste intraveineux (comme l'urogramme intraveineux, la cholangiographie intraveineuse, l'angiographie et la tomographie par émission de positons (TEP) avec produit de contraste intravasculaire);
- l'alcool;
- la nifédipine et les inhibiteurs des canaux calciques, utilisés pour traiter l'hypertension artérielle;
- les médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les battements cardiaques irréguliers comme la digoxine;
- les médicaments utilisés pour traiter la douleur comme la morphine;
- les médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers comme la procainamide et la quinidine;
- les médicaments utilisés pour diminuer l'acidité de l'estomac comme la ranitidine;
- les médicaments utilisés pour traiter la malaria comme la quinine;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme le triméthoprim et la vancomycine;
- les médicaments utilisés comme anticoagulants comme le phénprocoumone;
- les médicaments utilisés pour réduire le surplus de liquide dans votre corps (diurétiques), comme le furosémide, l'amiloride et le triamtèrene;
- les médicaments qui provoquent une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de contrôle de la glycémie. Exemples :
 - le furosémide (pilules d'eau);
 - le thiazide et les autres diurétiques (utilisés pour diminuer le surplus de liquide dans votre corps);
 - la phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie;
 - l'acide nicotinique, utilisé pour prévenir et traiter les carences en niacine;

- l'isoniazide, utilisé pour traiter les infections tuberculeuses actives;
- les corticostéroïdes (anti-inflammatoires) comme la prednisone;
- les phénothiazines, utilisées pour traiter les troubles mentaux et émotionnels;
- les hormones thyroïdiennes, comme la lévothyroxine;
- les hormones féminines comme les œstrogènes ou les œstrogènes et le progestatif;
- les contraceptifs oraux;
- les sympathomimétiques (utilisés pour stimuler le système nerveux sympathique);
- les médicaments pour l'asthme tels que le salbutamol.

Comment prendre MINT-METFORMIN XR :

- Suivre à la lettre les directives fournies par votre professionnel de la santé. Vérifier auprès de votre professionnel de la santé en cas d'incertitude.
- Avaler les comprimés entiers. Ne pas casser ou écraser les comprimés.
- Prendre par voie orale avec un repas ou avec un verre d'eau, et boire beaucoup de liquides.
- Ne manquer aucune dose

Dose habituelle :

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de MINT-METFORMIN XR, 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.

Les symptômes d'un surdosage peuvent être les suivants :

- une respiration rapide ou des difficultés à respirer
- nausées et vomissements suivis de diarrhée
- somnolence, faiblesse, vertiges et maux de tête

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de MINT-METFORMIN XR :

- Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose oubliée.
- Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous vous sentez mal ou si votre test de glucose à domicile indique des taux élevés, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MINT-METFORMIN XR?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MINT-METFORMIN XR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- diarrhée
- nausées, vomissements
- maux d'estomac
- douleurs abdominales
- ballonnements
- gaz
- perte d'appétit
- perte de poids
- problèmes de peau : réaction cutanée, éruption cutanée, démangeaisons.

MINT-METFORMIN XR peut entraîner des résultats d'analyses sanguines anormaux. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pendant votre traitement.

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	
RARE			
Encéphalopathie (affection du cerveau qui altère gravement la pensée) : les symptômes neurologiques possibles comprennent une faiblesse musculaire localisée, une altération du jugement ou des difficultés de concentration, des spasmes involontaires, des tremblements, de la difficulté à parler ou à avaler et des convulsions			√
Anémie hémolytique (destruction trop rapide des globules rouges) : les symptômes peuvent comprendre la fatigue, un teint pâle, un rythme cardiaque rapide, un essoufflement, une urine foncée, des frissons et des maux de dos.			√
Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) : les symptômes, pouvant entraîner la mort, peuvent inclure : se sentir			√

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	
très faible, fatigué ou mal à l'aise, douleur musculaire inhabituelle, difficulté à respirer, malaise gastrique inhabituel ou inattendu, douleur gastrique accompagnée de nausées et de vomissements ou de diarrhée, sensation de froid, sensation de vertige ou d'étourdissement, apparition soudaine d'un rythme cardiaque lent ou irrégulier.			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense prolongée, parfois accompagnée de vomissements; la douleur peut irradier dans le dos.			√
Neuropathie périphérique (résultat d'une atteinte des nerfs périphériques) : les signes et symptômes peuvent inclure l'apparition progressive d'un engourdissement, de picotements ou de fourmillements dans les pieds ou les mains, qui peuvent s'étendre vers le haut dans les jambes et les bras, une douleur aiguë, lancinante, glacée ou brûlante, une sensibilité extrême au toucher, un manque de coordination et de chute, une faiblesse musculaire ou une paralysie si les nerfs moteurs sont touchés.			√
TRÈS RARE			
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hypothyroïdie (thyroïde inactive/faible) : Prise de poids,		√	

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	
fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage bouffi, règles plus abondantes que la normale ou irrégulières, hypertrophie de la glande thyroïde.			
Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons, peau rouge lors d'une exposition à la lumière du soleil.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionner dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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 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.

Entreposage :

- Conserver à 15 °C à 30 °C.
- Jetez tout médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin. Parlez à votre pharmacien de l'élimination appropriée de vos médicaments.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-METFORMIN XR :

- 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 www.mintpharmaceuticals.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-398-9696.

Le présent dépliant a été rédigé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 29 AVR 2024