

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

Pr M-METFORMIN XR

Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée

Comprimés à libération prolongée, 500 mg et 1000 mg, voie orale

USP

Agent antihyperglycémiant oral

Mantra Pharma Inc.
1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Date d'approbation initiale:
18 septembre 2024

Numéro de contrôle de la soumission : 289622

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Non applicable	
----------------	--

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées.....	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 ajustement posologique.....	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, teneurs, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes.....	15
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants : (< 18 ans)	16
7.1.4 Personnes âgées : (> 80 ans).....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	17
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (<1%) ..	19

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
9	INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d'action	23
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	29
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	31
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	31
14	ESSAIS CLINIQUES	31
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	31
14.2	Résultats de l'étude.....	32
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	35
15	MICROBIOLOGIE	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	39
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	40
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	41

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés à libération prolongée M-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) sont indiqués dans les conditions suivantes :

- le contrôle de l'hyperglycémie chez les patients adultes souffrant de diabète de type 2 (non insulino-dépendant, apparition à l'âge adulte), en complément d'un régime alimentaire, d'exercices et d'une réduction du poids, ou lorsque l'insulinothérapie n'est pas appropriée.
- peut être utilisé en monothérapie, ou en concomitance 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 une utilisation chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Les études cliniques contrôlées sur le chlorhydrate de metformine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés pour déterminer s'ils réagissent différemment des patients plus jeunes. Les données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées sur le chlorhydrate de 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, par rapport aux sujets jeunes en bonne santé (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétiques](#)). D'après ces données, il semble que le changement dans la pharmacocinétique de la metformine quant au vieillissement soit principalement due à un changement dans la fonction rénale. Le traitement par M-METFORMIN XR ne doit pas être initié chez les patients âgés de plus de 80 ans, sauf si leur fonction rénale n'est pas significativement réduite. Chez les patients d'un âge avancé, M-METFORMIN XR doit être titrée avec précaution afin d'établir la dose minimale permettant d'obtenir un effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé à une réduction de la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins](#)). M-METFORMIN XR est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Une surveillance plus attentive et plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire pour aider à prévenir l'acidose lactique associée à la metformine (voir [4,1 Considérations posologiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Acidose lactique, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés à libération prolongée M-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) sont contre-indiqués dans les conditions suivantes :

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal, ou composant du récipient. Pour une liste

complète des ingrédients, voir section [6 Formes posologiques, teneurs, composition et emballage](#) de la Monographie du Produit.

- Diabète sucré instable et/ou de type 1 (insulino-dépendant).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, incluant acidocétose diabétique avec ou sans coma ; antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être traitée avec de l'insuline.
- Antécédents d'acidose lactique, indépendamment des facteurs déclenchants.
- Présence d'insuffisance rénale grave [taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min/1,73 m²], maladie rénale en phase terminale, patients sous dialyse ou fonction rénale indéterminée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Dysfonction hépatique sévère. Étant donné qu'un dysfonctionnement hépatique grave a été associé à certains cas d'acidose lactique, le chlorhydrate de metformine doit généralement être évité chez les patients présentant des signes cliniques ou biologiques de maladie hépatique.
- Participation à des études radiologiques impliquant l'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés, parce que l'utilisation de tels produits peut provoquer une altération aiguë de la fonction rénale. Le traitement par M-METFORMIN XR doit être temporairement interrompu pendant la période d'administration d'agents de contraste iodés ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- En cas de collapsus cardiovasculaire et dans les états pathologiques associés à l'hypoxémie, tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à l'hyperlactacidémie.
- Dans des conditions stressantes, telles que des infections graves, des traumatismes ou des chirurgies, et pendant la phase de rétablissement qui s'ensuit.
- 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 peut se produire pendant le traitement par M-METFORMIN XR ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)).

Les patients doivent être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool, qu'elle soit aiguë ou chronique, lorsqu'ils prennent M-METFORMIN XR, car la consommation d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il faut faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose pour les personnes âgées et celle-ci doit être faite sur la base d'une surveillance attentive et régulière de la fonction rénale. En général, les patients âgés ne doivent pas recevoir la dose maximale de M-METFORMIN XR. Le traitement par M-METFORMIN XR ne doit pas être initié chez les patients âgés de plus de 80 ans, sauf si leur fonction rénale n'est pas significativement réduite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

Les comprimés à libération prolongée M-METFORMIN XR doivent être pris une fois par jour avec de la nourriture pour assurer une libération optimale de la dose de metformine dans la circulation systémique (voir [10 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétiques](#)). Chez les patients adultes souffrant de diabète de type 2, il convient de déterminer individuellement la dose minimale de M-METFORMIN XR qui permettra d'abaisser la glycémie de manière adéquate, en visant des objectifs glycémiques aussi proches que possible de la normale. Une dose de départ recommandée plus faible et une augmentation graduelle de la posologie sont recommandées afin de minimiser les symptômes gastro-intestinaux.

Lors de l'initiation du traitement et de la titration de la dose, la glycémie à jeun devrait être utilisée pour déterminer la réponse thérapeutique à M-METFORMIN XR, et pour identifier la dose minimale efficace pour les patients.

La metformine est considérablement excrétée par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'insuffisance rénale. M-METFORMIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 ml/min/1,73 m²], une maladie rénale en phase terminale, et chez patients sous dialyse ou dont la fonction rénale est indéterminée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).” Les facteurs pouvant augmenter le risque d'acidose lactique doivent être examinés avant d'envisager d'initier un traitement par M-METFORMIN XR chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Il faut faire preuve de prudence en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui pourraient diminuer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse) ou 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 co-administration. Un ajustement de la posologie de M-METFORMIN XR, si nécessaire, doit être envisagé lorsque M-METFORMIN XR est administré simultanément avec des médicaments cationiques ou avec des médicaments qui produisent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, en particulier lors de l'initiation du traitement avec le médicament interférent et à son arrêt (voir [9,4 Interactions médicament-médicament Médicaments Cationiques et autres](#)).

Chez les patients chez qui la dose maximale recommandée ne parvient pas à abaisser la glycémie de manière adéquate, le médicament doit être interrompu.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Le traitement par M-METFORMIN XR doit généralement être initié à la dose de 1000 mg une fois par jour, à prendre avec le repas du soir. Les comprimés à libération prolongée M-METFORMIN XR doivent être pris avec de la nourriture pour assurer une livraison 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 indésirables gastro-intestinaux et de permettre l'identification de la dose minimale requise pour le contrôle adéquat de la glycémie.

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

La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement par M-METFORMIN XR et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients présentant une fonction rénale normale, et plus fréquemment chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (DFGe <60 ml/min/1,73 m²) et chez les patients âgés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins](#)). La dose quotidienne maximale de M-METFORMIN XR chez les patients présentant un DFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² à <45 ml/min/1,73 m² est de 1000 mg.

Passage d'un autre traitement antidiabétique

Lorsque les patients passent d'un hypoglycémiant oral standard, autre que le chlorpropamide, à M-METFORMIN XR, aucune période de transition n'est généralement nécessaire. Les patients traités avec de la metformine à libération immédiate sont passés à M-METFORMIN XR une fois par jour sans incident (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Après le passage de la formulation à libération immédiate (LI) à M-METFORMIN XR, le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé et des ajustements posologiques doivent être effectués en conséquence. Lors du passage des patients au chlorpropamide, il convient d'être prudent au cours des deux premières semaines en raison de la rétention prolongée du chlorpropamide dans le corps, ce qui entraîne un chevauchement des effets du médicament et une hypoglycémie éventuelle.

Traitement concomitant par M-METFORMIN XR et une sulfonylurée orale chez les patients adultes

Si les patients n'ont pas répondu à la dose maximale de M-METFORMIN XR en monothérapie pendant quatre semaines, il convient d'envisager l'ajout progressif d'une sulfonylurée orale tout en continuant à prendre M-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 traitement concomitant avec la metformine et une sulfonylurée, le contrôle souhaité de la glycémie peut être obtenu en ajustant la dose de chaque médicament. Dans un essai clinique mené chez des patients souffrant de diabète de type 2 et ayant déjà reçu un traitement par glyburide à raison de 15 mg/jour, l'efficacité du chlorhydrate de metformine en combinaison avec le glyburide a été comparée à l'efficacité du glyburide seul (placebo) pour obtenir un contrôle glycémique tel que mesuré par des réductions significatives par rapport aux valeurs initiales de la glycémie à jeun, de l'HbA_{1c}, de la fructosamine et de la réponse glycémique (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La dose efficace la plus faible de chaque médicament doit être identifiée. Il existe un risque d'hypoglycémie pendant le traitement concomitant par M-METFORMIN XR et une sulfonylurée. Toutes les précautions nécessaires doivent être prises. Si les patients n'ont

pas eu une réponse satisfaisante à un traitement concomitant d'un à trois mois avec la dose maximale de M-METFORMIN XR et la dose maximale d'une sulfonylurée orale, il faut envisager des alternatives thérapeutiques, y compris le passage à l'insuline.

4.4 Administration

Les comprimés doivent être pris entiers avec un verre d'eau. Lors de l'initiation du traitement et du titrage de la dose, la glycémie à jeun doit être utilisée pour déterminer la réponse thérapeutique à M-METFORMIN XR, et pour identifier la dose minimale efficace pour les patients. Les comprimés à libération prolongée M-METFORMIN XR doivent être pris une fois par jour avec de la nourriture, en entiers, avec un verre d'eau. Ne pas casser ni écraser les comprimés.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de M-METFORMIN XR est oubliée, elle doit être prise dès que possible avec de la nourriture. Cependant, si moins de dix heures se sont écoulées avant la dose suivante, sautez la dose oubliée et poursuivez le schéma posologique habituel. Ne doublez pas les doses. Si les patients ne se sentent pas bien ou si les tests de glycémie effectués à domicile révèlent des taux élevés, un médecin doit être contacté.

5 SURDOSAGE

Aucun surdosage de chlorhydrate de metformine n'a été rapporté. On pourrait s'attendre à des réactions indésirables plus intenses, incluant des malaises épigastriques, des nausées et des vomissements suivis de diarrhées, de la somnolence, de la faiblesse, des étourdissements, des malaises et des maux de tête. Si ces symptômes persistent, la présence d'une acidose lactique doit être exclue. Le médicament doit être arrêté et un traitement de soutien approprié doit être initié.

Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été rapportés, y compris l'ingestion de quantités supérieures à 50 grammes. Une hypoglycémie a été rapportée dans environ 10% des cas, mais aucun lien causal avec le chlorhydrate de metformine n'a été établi. Une acidose lactique a été rapportée dans environ 32% des cas de surdosage de metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)). La metformine est dialysable avec une clairance allant jusqu'à 170 ml/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut être utile pour éliminer le médicament accumulé chez les patients chez qui l'on soupçonne un surdosage de metformine.

Une pancréatite peut se produire en cas de surdosage de metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique / biliaire / pancréatique](#)).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 - Formes posologiques, teneurs, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	M-METFORMIN XR Comprimés à libération prolongée USP : 500 mg	Dioxyde de silicone, Opadry 21 K 580032 Blanc, Oxyde de polyéthylène, Povidone, Stéarate de magnésium. Composition de l'Opadry 21 K 580032 Blanc: Dioxyde de titane, Éthyl cellulose, HPMC 2910/Hypromellose, Triacétine
	M-METFORMIN XR Comprimés à libération prolongée USP : 1000 mg	Dioxyde de silicone, Opadry 21 K 580032 Blanc, Oxyde de polyéthylène, Povidone, Stéarate de magnésium. Composition de l'Opadry 21 K 580032 Blanc: Dioxyde de titane, Éthyl cellulose, HPMC 2910/Hypromellose, Triacétine

M-METFORMIN XR 500 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale, biconvexes, à bord biseauté, portant l'inscription "94" sur une face et rien sur l'autre. Les comprimés sont fournis en bouteille de 500 comprimés et bouteille de 1000 comprimés.

M-METFORMIN XR 1000 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme capsulaire, biconvexes, à bord biseauté, portant l'inscription "95" sur une face et rien sur l'autre. Les comprimés sont fournis en bouteille de 100 comprimés et bouteille de 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation de M-METFORMIN XR doit être considérée comme un traitement en complément d'un régime alimentaire et d'un programme d'exercices appropriés, et non comme un substitut à l'un ou à l'autre. Il convient de veiller à ce que M-METFORMIN XR ne soit pas administré en cas de contre-indication. Si, au cours du traitement par 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 une hypoxémie pouvant également provoquer une azotémie pré-rénale, le médicament doit être arrêté. En cas de vomissements, il faut interrompre temporairement l'administration du médicament, exclure l'acidose lactique, puis reprendre le traitement avec prudence.

Cardiovasculaire

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc), de toute origine, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus du myocarde aigu et d'autres conditions caractérisées par une hypoxémie ont été associés à l'acidose lactique et peuvent également provoquer une azotémie pré-rénale. Lorsque de tels événements se produisent chez des patients sous M-METFORMIN XR, le médicament doit être arrêté immédiatement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être mis en garde contre la conduite ou l'utilisation d'un véhicule ou de machines potentiellement dangereuses dans des conditions où un risque d'hypoglycémie est présent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Lorsque M-METFORMIN XR est utilisé en combinaison avec une sulfonylurée ou en combinaison avec l'insuline, il faut conseiller aux patients de prendre des précautions afin d'éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent un véhicule ou utilisent des machines potentiellement dangereuses.

Endocrinien et métabolisme

Changement dans l'état clinique des patients souffrant d'un diabète de type 2 précédemment contrôlé :

Un patient atteint de diabète précédemment bien contrôlé sous M-METFORMIN XR et qui développe des anomalies de laboratoire ou une maladie clinique (en particulier une maladie vague et mal définie) doit être évalué rapidement pour des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. L'évaluation doit inclure les électrolytes sériques et les cétones, la glycémie et, si cela est indiqué, le pH sanguin, les taux de lactate, de pyruvate et de metformine. En cas d'acidose, quelle qu'en soit la forme, le traitement par M-METFORMIN XR doit être interrompu immédiatement et des mesures correctives appropriées doivent être prises (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Hypoglycémie

L'hypoglycémie ne se produit généralement pas chez les patients recevant du chlorhydrate de metformine seul dans des circonstances d'utilisation normales, mais peut se produire lorsque l'apport calorique est insuffisant, lorsque l'exercice intense n'est pas compensé par un supplément calorique, ou lors de l'utilisation concomitante d'autres agents hypoglycémisants ou de l'alcool.

Les patients âgés, affaiblis ou mal nourris et ceux souffrant d'insuffisance surrénale ou hypophysaire sont particulièrement sensibles aux effets hypoglycémiques. Il peut être difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées et chez les personnes prenant des bêta-bloquants adrénergiques.

Hypothyroïdie

La metformine induit une réduction des taux de thyrotropine (thyroestimuline (TSH)) chez les patients atteints d'hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir [Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Une surveillance régulière des taux de TSH est recommandée chez les patients souffrant d'hypothyroïdie (voir [Surveillance et examens de laboratoire](#)). Des études ont

montré que la metformine réduit les taux plasmatiques de TSH, souvent à des niveaux subnormaux, lorsqu'elle est administrée à des patients souffrant d'hypothyroïdie non traitée ou à des patients souffrant d'hypothyroïdie traitée efficacement avec de la lévothyroxine. La réduction des taux plasmatiques de TSH induite par la metformine n'est pas observée lorsque la metformine est administrée à des patients présentant une fonction thyroïdienne normale. Il a été suggéré que la metformine renforce la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Une surveillance attentive du taux de glycémie est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie traités par Lévothyroxine, en particulier lors de l'initiation, de la modification ou de l'arrêt de l'hormonothérapie thyroïdienne (voir [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire et 9,4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine](#)).

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave qui peut se produire pendant le traitement par chlorhydrate de metformine. Lorsqu'elle se produit, elle est fatale dans environ 50% des cas. L'acidose lactique peut également se produire en association avec un certain nombre de conditions physiopathologiques, y compris le diabète sucré, et chaque fois qu'il y a une hypoperfusion et une hypoxémie importantes des tissus. L'acidose lactique se caractérise par des taux élevés de lactate dans le sang, une diminution du pH sanguin, des perturbations électrolytiques avec une augmentation du trou anionique et une augmentation du rapport lactate/pyruvate. Lorsque la metformine a été impliquée dans l'acidose lactique, des taux plasmatiques de metformine > 5 mcg /ml ont généralement été observés.

L'incidence rapportée d'acidose lactique chez les patients recevant du chlorhydrate de metformine est très faible (environ 0,03 cas /1000 années-patients). Les cas rapportés se sont produits principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative, incluant à la fois une maladie rénale intrinsèque et une hypoperfusion rénale. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant une prise en charge pharmacologique présente un risque accru d'acidose lactique. Le traitement des personnes âgées doit particulièrement s'accompagner d'une surveillance attentive de la fonction rénale. Le risque d'acidose lactique augmente avec le degré de dysfonction rénale et l'âge du patient. Le risque d'acidose lactique peut donc être significativement réduit par une surveillance régulière de la fonction rénale chez les patients prenant du chlorhydrate de metformine et par l'utilisation de la dose minimale efficace de chlorhydrate de metformine. De plus, M-METFORMIN XR doit être rapidement arrêté en présence de toute condition associée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la septicémie. Étant donné qu'une altération de la fonction hépatique peut limiter de manière significative la capacité à éliminer le lactate, M-METFORMIN XR doit généralement être évité chez les patients présentant des signes cliniques ou de laboratoire d'une maladie hépatique. Les patients doivent être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool lorsqu'ils prennent M-METFORMIN XR, car la consommation d'alcool potentialise l'effet du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. L'apparition de l'acidose lactique est souvent subtile et ne s'accompagne que de symptômes non spécifiques tels que malaise, myalgies, détresse respiratoire, somnolence croissante et

détresse abdominale non spécifique. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée dans un milieu hospitalier. Chez un patient souffrant d'acidose lactique et prenant M-METFORMIN XR, le traitement doit être arrêté immédiatement. En raison du fait que le chlorhydrate de metformine est dialysable, une hémodialyse rapide est recommandée pour corriger l'acidose et éliminer la metformine accumulée.

Les professionnels de la santé doivent apprendre à leurs patients à reconnaître les symptômes qui peuvent signaler le début d'une acidose lactique. Si une quelconque forme d'acidose se développe, l'administration de M-METFORMIN XR doit être interrompue immédiatement et le patient doit être hospitalisé immédiatement.

Perte de contrôle de la glycémie

Lorsqu'un patient stabilisé par n'importe quel régime anti-diabétique est exposé à un stress tel que de la fièvre, un traumatisme, une infection ou une chirurgie, une perte temporaire du contrôle de la glycémie peut se produire. Dans de telles situations, il peut être nécessaire de suspendre le traitement par M-METFORMIN XR et d'administrer temporairement de l'insuline. Le traitement par M-METFORMIN XR peut être rétabli une fois l'épisode aigu résolu.

Taux de Vitamine B12

Une altération de l'absorption de la vitamine B12 a été rapportée chez certains patients. Par conséquent, il est conseillé de mesurer le taux sérique de vitamine B12 au moins tous les ans ou tous les deux ans chez les patients sous traitement à long terme par M-METFORMIN XR.

Une diminution à des niveaux subnormaux des taux sériques de vitamine B12 précédemment normaux, sans manifestations cliniques, est observée chez environ 7% des patients recevant la metformine dans des essais cliniques contrôlés d'une durée de 28 semaines. Cette diminution, possiblement due à une interférence avec l'absorption de la B12 à partir du complexe du facteur intrinsèque de la B12, est cependant très rarement associée à une anémie et semble être rapidement réversible avec l'arrêt de la metformine ou de la supplémentation en vitamine B12. La mesure des paramètres hématologiques sur une base annuelle est conseillée chez les patients sous M-METFORMIN XR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)), et toute anomalie apparente doit faire l'objet d'une investigation et d'une prise en charge appropriées. Certaines personnes (celles dont l'apport ou l'absorption de vitamine B12 ou de calcium est inadéquat) semblent être prédisposées à développer des taux subnormaux de vitamine B12. Le traitement à long terme par metformine a été associée à une diminution des taux sériques de vitamine B12, ce qui peut provoquer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été rapportés lors du traitement par metformine dans le cadre d'une carence en vitamine B12. La surveillance des taux sériques de vitamine B12 est recommandée.

Hématologique

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par metformine, dont certains ayant une issue fatale, ont été rapportés. Deux mécanismes ont été décrits pour l'anémie hémolytique immunitaire induite par la metformine: la formation d'un anticorps contre le complexe érythrocyte-metformine et la formation d'auto-anticorps.

Une surveillance des paramètres hématologiques est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Hépatique / biliaire / pancréatique

Étant donné qu'une altération de la fonction hépatique a été associée à certains cas d'acidose lactique, M-METFORMIN XR doit généralement être évité chez les patients présentant des signes cliniques ou de laboratoire de maladie hépatique. M-METFORMIN XR est contre-indiqué chez les patients souffrant de dysfonction hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas graves d'hépatite ont été rapportés chez des patients recevant de la metformine. 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 post-commercialisation](#)) soit chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine avec une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique concomitantes, ce qui indique une accumulation de metformine.

Surveillance et tests de laboratoire

La réponse à M-METFORMIN XR doit être surveillée par des mesures périodiques du taux de glycémie à jeun et du taux d'hémoglobine glycosylée, l'objectif étant de ramener ces taux dans la fourchette normale. Lors de la titration initiale de la dose, la glycémie à jeun peut être utilisée pour déterminer la réponse à la dose thérapeutique. Par la suite, les taux de glycémie et d'hémoglobine glycosylée devraient être surveillés. Les mesures de l'hémoglobine glycosylée peuvent être particulièrement utiles pour évaluer le contrôle à long terme.

Une surveillance plus fréquente de la glycémie devrait être envisagée lorsque M-METFORMIN XR est administré simultanément avec des médicaments cationiques qui sont excrétés par sécrétion tubulaire rénale, ou avec des médicaments qui produisent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, en particulier au début du traitement avec le(s) médicament(s) interférent(s) (voir [9,4 Interactions médicament-médicament, Médicaments cationiques et autres](#))

La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement par M-METFORMIN XR et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients présentant fonction rénale normale, et plus fréquemment chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (DFGe <60 ml/min/1,73 m²) et chez les patients âgés.

Chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m², une surveillance plus intensive des biomarqueurs glycémiques et rénaux et des signes et symptômes de dysfonctionnement rénal est recommandée, en particulier si le DFGe est inférieur à 45 ml/min/1,73 m² (voir [4,2 Dose recommandée et ajustement posologique, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins](#)). Le traitement par M-METFORMIN XR doit être arrêté si le DFGe diminue à ≤ 30ml/min/1,73 m² (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance initiale et périodique des paramètres hématologiques (p.ex., hémoglobine/hématocrite et indices des globules rouges). Bien que l'anémie mégaloblastique ait rarement été observée lors d'un traitement par chlorhydrate de metformine, la carence en vitamine B12 devrait être exclue en cas de suspicion (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#))

Une attention particulière doit être accordée aux complications à court et à long terme propres au diabète. Des examens périodiques cardiovasculaires, ophtalmiques et hépatiques sont conseillés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Pour les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par lévothyroxine, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est initiée, modifiée ou arrêtée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie](#) et [9,4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT, Lévothyroxine](#)).

Pour les patients prenant M-METFORMIN XR et de la phénprocoumone ou d'autres anticoagulants de type antivitamine K en concomitance, une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée (voir [9,4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

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](#)). Certains de ces cas ont été rapportés sans association avec une acidose lactique, une hypoglycémie ou une insuffisance rénale.

Considérations péri-opératoires

Le traitement par M-METFORMIN XR doit être temporairement interrompu avant toute procédure chirurgicale (à l'exception des procédures mineures qui ne sont pas associées à une restriction de la consommation d'aliments et de liquides). M-METFORMIN XR doit être arrêtée 2 jours avant l'intervention chirurgicale et ne doit pas être reprise avant que le patient ait recommencé à prendre des aliments et des liquides par voie orale et que sa fonction rénale ait été évaluée comme étant normale.

Études radiologiques impliquant l'utilisation d'agents de contraste iodés intravasculaires

Les études de contraste intravasculaire avec des produits iodés (par exemple, urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomographie par émission de positons avec un agent de contraste intravasculaire) peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez les patients recevant du chlorhydrate de metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, chez les patients pour lesquels une telle étude est prévue, le traitement par M-METFORMIN XR doit être temporairement interrompu au moment de la procédure ou avant, suspendu pendant 48 heures après la procédure et réintroduit seulement après que la fonction rénale a été réévaluée et s'est avérée normale.

Rénal

Le chlorhydrate de metformine est considérablement excrété par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'insuffisance rénale. M-METFORMIN XR est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance

rénale grave ; DFGe < 30 ml/min/1,73 m² (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement par M-METFORMIN XR et périodiquement par la suite, avec une surveillance plus fréquente chez les patients dont le DFGe diminue à moins de 60 ml/min/1,73 m². Chez les patients d'un âge avancé, M-MEXTFORMIN XR doit être titrée avec précaution afin d'établir la dose minimale permettant d'obtenir un effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé à une réduction de la fonction rénale. Chez les patients âgés, la fonction rénale devrait être surveillée plus fréquemment et, en général, M-METFORMIN XR ne doit pas être titré jusqu'à la dose maximale (voir [4,1 Considérations posologiques](#) et [4,2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)). Chez les patients chez qui une dysfonction rénale est anticipée, la fonction rénale devrait être évaluée plus fréquemment et M-METFORMIN XR doit être arrêté si le DFGe diminue à ≤30mL/min/1,73 m² (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))

Il faut faire preuve de prudence 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 diurétique, ou lors de l'initiation d'un traitement par un AINS.

Les examens radiologiques impliquant l'utilisation d'agents de contraste iodés peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë et ont été associées à une acidose lactique chez les patients recevant de la metformine. M-METFORMIN XR doit être arrêtée 2 jours avant les examens radiologiques et ne doit pas être reprise avant que le patient ait recommencé à prendre des aliments et des liquides par voie orale et que sa fonction rénale ait été évaluée comme étant normale.

Utilisation de médicaments concomitants qui peuvent affecter la fonction rénale ou l'élimination de M-METFORMIN XR : Les médicaments concomitants qui peuvent affecter la fonction rénale, entraîner des modifications hémodynamiques importantes ou interférer avec l'élimination de la metformine, tels que les médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale ([9,4 Interactions médicament-médicament](#)), doivent être utilisés avec prudence.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

M-METFORMIN XR est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La sécurité de metformine chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Des informations récentes suggèrent fortement que les taux anormaux de glycémie dans le sang pendant la grossesse sont associés à une incidence plus élevée de malformations congénitales. Il est recommandé que l'insuline soit utilisée pendant la grossesse pour maintenir le taux de glycémie aussi près que possible de la normale.

L'étude combinée de la fertilité et de la toxicité pour le développement chez les rats (0, 150, 450 ou 900 mg/kg/jour par voie orale) n'a pas montré d'effets indésirables sur la fertilité ou le développement embryonnaire et fœtal, bien qu'une diminution du poids des organes reproducteurs mâles ait été observée à la dose de 900 mg/kg/jour. Une étude sur le développement embryofœtal chez les lapins n'a révélé aucun effet sur les malformations ou

variations externes, des tissus mous ou du squelette, à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

M-METFORMIN XR est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les études chez les rates allaitantes ont montré que la metformine est excrétée dans le lait maternel et atteint des concentrations comparables à celles dans le plasma. Le chlorhydrate de metformine est également excrété 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 une utilisation chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées : (> 80 ans)

Le traitement par M-METFORMIN XR ne doit pas être initié chez les patients âgés de plus de 80 ans, sauf si leur fonction rénale n'est pas significativement réduite, car les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Acidose lactique, 7.1.4 Personnes âgées](#)). Il faut faire preuve de prudence lors de la sélection de la dose, qui doit être basée sur une surveillance attentive et plus fréquente de la fonction rénale. Chez les patients plus âgés, M-METFORMIN XR doit être titrée avec précaution afin d'établir la dose minimale permettant d'obtenir un effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé à une réduction de la fonction rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétiques et Populations particulières](#)). En général, les patients âgés ne doivent pas recevoir la dose maximale de M-METFORMIN XR (voir [4,1 Considérations posologiques, 4,2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'acidose lactique est un effet indésirable rare mais grave associé au traitement par chlorhydrate de metformine. L'acidose lactique est fatale dans environ 50% des cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)).

Les symptômes gastro-intestinaux (GI) (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie et flatulences) sont des réactions fréquentes au traitement par chlorhydrate de metformine. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement.

De plus, comme les symptômes GI au début du traitement semblent être liés à la dose, ils peuvent être réduits par une augmentation progressive de la dose et en demandant aux patients de prendre leur médicament pendant les repas.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables médicamenteux provenant des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour estimer les taux.

Lors d'essais cliniques menés aux États-Unis, plus de 1000 patients souffrant de diabète de type 2 ont été traités avec du chlorhydrate de metformine à raison de 1500 à 2000 mg/jour dans le cadre d'études contrôlées par substance active et par placebo.

Les troubles gastro-intestinaux ont été les événements les plus fréquents dans tous les essais. Le **tableau 2** montre l'incidence combinée des effets indésirables gastro-intestinaux qui se sont produits dans une étude de phase 2 et une étude de phase 3 comparant le chlorhydrate de metformine à libération prolongée à la metformine à libération immédiate, associée à l'extension en phase ouverte de l'étude de phase 3.

Tableau 2 - Effets indésirables gastro-intestinaux combinés qui se sont produits chez au moins 5% des patients dans trois essais cliniques*

Système organique / terme préféré	Chlorhydrate de metformine XR 1500 mg QD n=176 (%)	Chlorhydrate de metformine XR 2000 mg QD n =279 (%)	Metformine LI 1500 mg matin/soir n =174 (%)
Patients présentant 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 d'une étude de phase 3 comparant le chlorhydrate de metformine à la metformine à libération immédiate, associée à l'extension en phase ouverte de l'étude de phase 3.

Dans l'essai de phase 3 comparant la sécurité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine à libération prolongée aux comprimés de metformine à libération immédiate, les quatre schémas thérapeutiques (chlorhydrate de metformine à raison de 1500 mg QD, 1500 mg BID, 2000 mg QD et Metformine à libération immédiate à raison de 1500 mg BID) présentaient des profils de

sécurité comparables. Les patients des groupes de traitement unique quotidien n'ont pas rapporté d'effets indésirables plus fréquents que ceux des groupes de traitement biquotidien. La survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux a été comparable entre tous les groupes de traitement. Tous les groupes de traitement par chlorhydrate de metformine à libération prolongée ont rapporté moins de diarrhées et de nausées que le groupe de traitement à libération immédiate au cours de la première semaine de la période de titrage [dose de 1000 mg].

Dans l'étude contrôlée par placebo, les patients recevant un traitement de fond à base de glyburide (SU ; sulfonylurée) ont été randomisés pour recevoir un traitement complémentaire comprenant soit l'un des trois schémas différents de chlorhydrate de metformine, soit un placebo. Au total, 431 patients ont reçu du chlorhydrate de metformine + SU et 144 patients du placebo + SU. Les effets indésirables rapportés chez plus de 5% des patients traités par chlorhydrate de metformine, plus fréquents dans le groupe recevant la combinaison chlorhydrate de metformine + SU que dans le groupe recevant la combinaison placebo + SU, sont présentés dans le tableau 3.

Chez 0,7% des patients traités par chlorhydrate de metformine + SU, la diarrhée a été à l'origine de l'arrêt du médicament à l'étude, par rapport à zéro dans le groupe placebo + SU.

Tableau 3 - Effets indésirables se produisant au cours du traitement et rapportés par >5%* des patients dans le groupe chlorhydrate de metformine combiné par rapport au groupe placebo

Effet indésirable (terme MedDRA préféré)	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%

* El qui étaient plus fréquents chez les patients traités par chlorhydrate de metformine que chez les patients traités par placebo.

Dans la même étude, les effets indésirables suivants ont été rapportés par 1 à 5% des patients du groupe chlorhydrate de metformine combiné et ces effets se sont produits plus fréquemment chez les patients traités par chlorhydrate de metformine que chez les patients traités par placebo :

- troubles de l'oreille et du labyrinthe : mal aux oreilles
- troubles gastro-intestinaux : vomissements, dyspepsie, flatulence, douleur à la partie supérieure de l'abdomen, distension abdominale, douleur abdominale, mal de dents, selles molles
- troubles généraux et conditions au site d'administration : asthénie, douleur thoracique
- troubles du système immunitaire : allergie saisonnière
- infections et infestations : gastro-entérite virale, abcès dentaire, amygdalite, infection fongique
- blessures, empoisonnements et complications liées à une intervention : tension musculaire

- troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur dans les membres, myalgie, crampe musculaire
- troubles du système nerveux : étourdissements, tremblements, céphalées sinusales, hypoesthésie
- troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale
- troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : contusions
- troubles vasculaires : hypertension

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence <1% chez les patients de tous les groupes de traitement par chlorhydrate de metformine dans l'essai contrôlé par placebo:

- troubles sanguins : thrombocytopénie, neutropénie
- troubles oculaires : vision trouble
- troubles gastro-intestinaux : flatulence, troubles gastriques, gastro-intestinaux, selles molles, vomissements
- troubles généraux et conditions au site d'administration : réaction indésirable au médicament, asthénie, douleur thoracique, fatigue, léthargie, œdème aggravé, œdème périphérique, rigidité
- infections et infestations : gastro-entérite virale
- investigations : diminution de la glycémie, test de la fonction hépatique anormal, crampes musculaires, augmentation du nombre de globules blancs
- troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie
- troubles du système nerveux : étourdissements, migraine, paresthésie, syncope, tremblements
- troubles de l'appareil reproducteur 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, conformément au chlorhydrate de metformine, sont les suivants :

- troubles hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, certains cas ayant une issue fatale.
- troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur à la partie supérieure de l'abdomen, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, troubles gastriques, ulcère gastrique, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements.
- troubles hépatobiliaires : anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt de la metformine, hépatite auto-immune, lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, hépatite, pancréatite.

- investigations : augmentation de l'acide lactique dans le sang, hypomagnésémie dans le cadre d'une diarrhée, réduction du taux de thyrotropine chez les patients atteints d'hypothyroïdie traitée ou non.
- troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec diminution des taux sériques pendant l'utilisation à long terme de metformine, diminution du poids, appétit réduit.
- troubles du système nerveux : encéphalopathie, neuropathie périphérique chez les patients présentant une carence en vitamine B12.
- troubles de la peau et du tissu sous-cutané : photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, et urticaire.

9 INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent potentialiser l'effet de la metformine pendant le traitement du diabète, en particulier les sulfonyles. L'administration simultanée de M-METFORMIN XR et de sulfonyles doit faire l'objet d'une surveillance soigneuse afin de prévenir toute réaction hypoglycémique, en particulier si ces médicaments sont administrés à des patients recevant également d'autres médicaments qui peuvent potentialiser leurs effets. Par exemple, l'effet des sulfonyles peut être potentialisé par les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, lorsqu'ils prennent M-METFORMIN XR, car la consommation d'alcool potentialise l'effet du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Chlorhydrate de metformine et sulfonyle : En cas de traitement concomitant par chlorhydrate de metformine et une sulfonyle (SU), le contrôle souhaité de la glycémie peut être obtenu en ajustant la dose de chaque médicament. L'influence du glyburide sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine a été évaluée dans une étude d'interaction à dose unique chez des sujets en bonne santé. La co-administration de chlorhydrate de metformine et de glyburide n'a entraîné aucun changement dans la pharmacocinétique de la metformine, puisque l'ASC, la C_{max} et le T_{max} sont restés inchangés. Les changements dans la pharmacodynamique n'ont pas été évalués dans cette étude (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement concomitant par M-METFORMIN XR et une Sulfonyle par voie orale](#)). Dans un essai clinique sur des patients atteints de diabète de type 2 et ayant déjà reçu un traitement par glyburide, le traitement de combinaison par chlorhydrate de metformine plus glyburide a entraîné une diminution significative de l'HbA_{1c} moyenne entre le début et la fin, par rapport à la SU en monothérapie (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 14 ESSAIS](#)).

CLINIQUES). En cas de traitement concomitant par M-METFORMIN XR et une sulfonylurée, il existe un risque d'hypoglycémie associé au traitement par la sulfonylurée. Toutes les précautions nécessaires doivent être prises. Si les patients n'ont pas eu une réponse satisfaisante à un traitement concomitant d'un à trois mois avec la dose maximale de M-METFORMIN XR et la dose maximale d'une sulfonylurée orale, il faut envisager des alternatives thérapeutiques, y compris le passage à l'insuline.

La metformine se lie de manière négligeable aux protéines plasmatiques et est donc moins susceptible d'interagir avec des médicaments qui se lient fortement aux protéines, tels que les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, que les sulfonylurées, qui se lient fortement aux protéines sériques.

Chez des volontaires en bonne santé, la pharmacocinétique du propranolol et de l'ibuprofène n'a pas été affectée par la metformine lorsqu'ils ont été co-administrés dans le cadre d'études d'interaction à dose unique.

Les médicaments qui ont tendance à produire une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de contrôle de la glycémie comprennent les thiazidiques et les autres diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits thyroïdiens, les œstrogènes, les associations oestro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les sympathomimétiques, les inhibiteurs des canaux calciques et l'isoniazide. Lorsque de tels médicaments sont administrés à des patients recevant M-METFORMIN XR, le patient doit être étroitement surveillé afin de maintenir un contrôle glycémique adéquat.

Furosémide

Une étude sur les interactions médicamenteuses à dose unique de metformine-furosémide réalisée chez des volontaires sains a démontré que les paramètres pharmacocinétiques des deux composés étaient affectés par la co-administration. Le furosémide a augmenté la C_{max} plasmatique et sanguine de metformine de 22% et l'ASC sanguine de 15%, sans changement significatif dans la clairance rénale de la metformine. Lorsqu'il a été administré avec la metformine, la C_{max} et l'ASC du furosémide étaient 31% et 12% inférieures, respectivement, à celles du furosémide administré seul, et la demi-vie terminale a été réduite de 32%, sans aucun changement significatif dans la clairance rénale du furosémide. Aucune information n'est disponible sur l'interaction de la metformine lorsque celle-ci est co-administré de façon chronique.

Nifédipine

Une étude d'interaction médicamenteuse entre la metformine et la nifédipine à dose unique chez des volontaires sains a montré que la co-administration de nifédipine augmentait respectivement la C_{max} et l'ASC de la metformine dans le plasma de 20% et 9%, et augmentait la quantité de metformine excrétée dans l'urine. Le T_{max} et la demi-vie n'ont pas été affectés.

Médicaments cationiques

(amiloride, cimétidine, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime, vancomycine). Ces médicaments peuvent théoriquement interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal

communs. Une telle interaction a été observée entre la metformine et la cimétidine orale chez des volontaires normaux en bonne santé dans des études d'interaction médicamenteuse entre la metformine et la cimétidine à dose unique ou multiple, avec une augmentation de 60% des concentrations maximales de metformine dans le plasma et le sang total et une augmentation de 40% de l'ASC de la metformine dans le plasma et le sang total. La cimétidine, un inhibiteur H₂, inhibe de manière compétitive la sécrétion tubulaire rénale de la metformine, ce qui diminue significativement sa clairance et augmente sa biodisponibilité. Il n'y a eu aucun changement dans la demi-vie d'élimination dans l'étude à dose unique. La metformine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Par conséquent, une surveillance attentive du patient et un ajustement de la dose de metformine ou du médicament interférent sont recommandés chez les patients qui prennent des médicaments cationiques qui sont excrétés par sécrétion tubulaire rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#))

Lévothyroxine :

La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Une surveillance de la glycémie est recommandée, en particulier lors de l'initiation, de la modification ou de l'arrêt d'une hormonothérapie thyroïdienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)), et un ajustement de la posologie de M-METFORMIN XR doit être effectué au besoin.

Anticoagulant phénprocoumone : Il a été rapporté que le taux d'élimination de l'anticoagulant phénprocoumone avait augmenté de 20% lors de l'utilisation concomitante avec la metformine. Les patients recevant de la phénprocoumone ou d'autres anticoagulants antivitamine K doivent être surveillés attentivement lorsque les deux types de médicaments sont utilisés simultanément. Dans de tels cas, une augmentation importante du temps de prothrombine peut se produire à l'arrêt du traitement par metformine, avec un risque accru d'hémorragie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée ont été formulés pour être pris avec de la nourriture. Les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée doivent être pris avec de la nourriture pour assurer la libération et l'absorption complètes de la dose de metformine. Dans une étude à dose unique avec le comprimé de 500 mg, lorsque le produit a été administré à des volontaires sains à jeun ou avec un repas riche en matières grasses ou à teneur en gras réduite de 30% selon les recommandations de l'AHA, l'ASC a augmenté de manière significative et un retard du T_{max} a été observé par rapport à l'état de jeûne. L'augmentation de l'ASC était significativement plus importante lorsque le produit était administré avec un repas riche en matières grasses. Il n'y avait aucune différence significative dans la C_{max}. Une étude pharmacocinétique pharmacoscintigraphique ouverte chez des volontaires en bonne santé a évalué le chlorhydrate de metformine à raison de 500 mg administré avec des repas à teneur variable en matières grasses. Le temps de rétention gastrique et l'exposition systémique à la metformine étaient plus élevés après le repas riche en matières grasses qu'après le repas à teneur en gras réduite de 30% recommandé par l'AHA, ce

qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet la livraison prolongée de la metformine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits à base de plantes n'a été établie.

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, Reins](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La metformine est un agent antihyperglycémiant qui améliore la tolérance au glucose chez les patients souffrant de diabète de type 2, abaissant à la fois le glucose plasmatique basal et postprandial. Ses mécanismes d'action pharmacologiques sont différents de ceux des autres classes d'agents antihyperglycémiant oraux. La metformine diminue la production de glucose hépatique, diminue l'absorption intestinale de glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant l'absorption et l'utilisation de glucose périphérique. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 ni chez les sujets normaux (sauf dans des circonstances particulières, (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))) et ne provoque pas d'hyperinsulinémie. Lors d'un traitement par metformine, la sécrétion d'insuline demeure inchangée tandis que les concentrations plasmatiques d'insuline à jeun et la réponse insulinique plasmatique de toute la journée peuvent en fait diminuer.

Aux doses thérapeutiques, la metformine n'abaisse pas les taux de glucose plasmatique chez les animaux et les humains non diabétiques. Il a été démontré que l'administration orale de metformine abaissait efficacement les taux de glucose plasmatique chez les souris souffrant de diabète induit par streptozocine, les souris KK génétiquement diabétiques, les rates *fa/fa* obèses et les rats souffrant de diabète induit par alloxane. En plus de ses effets antihyperglycémiques, la metformine s'est avérée avoir des effets hypolipidémiques et améliore de manière significative 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 sympatho-inhibiteurs, soit par un effet direct sur la réactivité des muscles lisses vasculaires à la norépinéphrine, et/ou par l'atténuation de l'hyperinsulinémie.

L'effet antihyperglycémiant 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 des récepteurs de l'insuline ou une augmentation du nombre de récepteurs de faible affinité, il est généralement

admis que les effets antihyperglycémiant de la metformine sont faiblement corrélés à la liaison de l'insuline et que ses effets sur la liaison et le nombre de récepteurs ne sont pas directement liés aux effets métaboliques et cliniques de la metformine. Un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline a été exclu comme mécanisme des effets antihyperglycémiant, car la metformine n'augmente pas les taux d'insuline en circulation et il n'a pas été démontré expérimentalement qu'elle stimule la sécrétion d'insuline. Bien que le mécanisme précis de l'action hypoglycémiant de metformine reste peu clair, elle interrompt probablement les processus oxydatifs mitochondriaux dans le foie et corrige les anomalies du métabolisme du calcium intracellulaire dans les tissus sensibles à l'insuline (foie, muscle squelettique et adipocytes) et dans les tissus cardiovasculaires, selon des études spécifiques.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le mécanisme de l'effet antihyperglycémiant de la metformine n'est pas complètement compris et plusieurs actions sont probablement impliquées. Les mécanismes d'action suivants ont été suggérés :

1) augmentation de la liaison au récepteur de l'insuline ; 2) diminution de l'absorption intestinale du glucose ; 3) augmentation de l'absorption de glucose dans les cellules ; 4) diminution de la néoglucogénèse hépatique ; 5) stimulation de la glycolyse anaérobie ; et 6) potentialisation de l'action de l'insuline au niveau des récepteurs ou des post-récepteurs.

Aux doses thérapeutiques, la metformine n'abaisse pas les taux de glucose plasmatique chez les animaux et les humains non diabétiques. Cependant, il a été démontré que l'administration orale de metformine abaissait efficacement les taux de glucose plasmatique dans plusieurs modèles animaux différents d'hyperglycémie, y compris chez les souris souffrant de diabète induit par streptozocine, les souris KK génétiquement diabétiques, les rates fa/fa obèses et les rats souffrant de diabète induit par alloxane. La metformine ne réduit pas les concentrations basales de glucose en dessous de la gamme physiologique normale, que ce soit chez les animaux diabétiques ou chez les humains.

L'effet antihyperglycémiant 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 des récepteurs de l'insuline ou une augmentation du nombre de récepteurs de faible affinité, il est généralement admis que les effets antihyperglycémiant de la metformine sont faiblement corrélés à la liaison de l'insuline et que ses effets sur la liaison et le nombre de récepteurs ne sont pas directement liés aux effets métaboliques et cliniques de la metformine. Un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline a été exclu comme mécanisme des effets antihyperglycémiant, car la metformine n'augmente pas les taux d'insuline en circulation et il n'a pas été démontré expérimentalement qu'elle stimule la sécrétion d'insuline.

Des études animales ont démontré que la metformine inhibe l'absorption intestinale du glucose chez les animaux normaux et diabétiques, bien que les concentrations nécessaires pour produire cet effet soient généralement supérieures à la gamme thérapeutique. L'inhibition de l'absorption intestinale de glucose ne semble pas expliquer la capacité totale de la metformine

à réduire la glycémie, ce qui indique que d'autres mécanismes d'action jouent un rôle. L'effet de la metformine sur l'absorption de glucose n'a pas été confirmé chez les patients diabétiques.

Plusieurs études ont été menées, à la fois *in vitro* et *in vivo*, pour déterminer les effets de la metformine sur l'absorption de glucose dans les tissus, l'oxydation du glucose et la synthèse du glycogène. En général, la metformine potentialise l'absorption du glucose médiée par l'insuline dans les tissus, le muscle squelettique étant le site le plus important. Cet effet de la metformine semble être dû à la facilitation d'une sensibilité post-récepteur à l'insuline. Il a été 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 souffrant de diabète induit par 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 provoqué 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* soutiennent un mode d'action au niveau du post-récepteur.

En plus de ses effets antihyperglycémiques, la metformine s'est avérée avoir des effets hypolipidémiques et améliore de manière significative la progression et la régression des lésions athérosclérotiques. Il a été démontré que la metformine est efficace dans l'inhibition de l'hypertriglycéridémie induite par le fructose et les matières grasses; il semble que la metformine inhibe le transfert des triglycérides alimentaires du tractus gastro-intestinal au plasma et réduise l'absorption 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. De plus, elle a produit des modifications structurales de la VLDL qui ont entraîné un renouvellement rapide et une interaction réduite avec les éléments de fixation sur la paroi artérielle.

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

Il a également été démontré que la metformine réduit la pression artérielle chez les rats spontanément hypertendus. Le mécanisme suggéré et impliqué dans cet effet comprend un effet sympatho-inhibiteur, un effet direct sur la réponse du muscle lisse vasculaire à la noradrénaline et l'atténuation de l'hyperinsulinémie.

Plusieurs études sur les interactions médicamenteuses de la metformine sont disponibles dans les ouvrages scientifiques. Il a été montré que la metformine augmente l'élimination de la phénprocoumone chez les patients diabétiques. Puisque les études chez les rats n'ont

démontré aucun effet de la metformine sur les enzymes microsomales 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. Il a également été démontré que la metformine pouvait contrecarrer les effets hyperglycémiant du diazépam et de la nifédipine.

10.2 Pharmacodynamie

Le comprimé M-METFORMIN XR utilise une technologie de livraison, un revêtement non aqueux d'Opadry 21 K580032 Blanc, une version de la formulation en comprimé à libération prolongée. Étant donné que le revêtement du comprimé contrôle la libération du chlorhydrate de metformine, le comprimé n'a pas besoin de se dissoudre ou de se désintégrer pour délivrer la dose spécifiée de metformine. Par conséquent, le revêtement du comprimé peut être retrouvé dans les selles.

Le chlorhydrate de metformine est un anti-hyperglycémiant de la famille des biguanides qui est couramment utilisé dans le traitement du diabète sucré de type 2 (diabète sucré non insulino-dépendant [DSNID]). La metformine permet d'améliorer le contrôle de la glycémie en augmentant la sensibilité à l'insuline dans le foie et les muscles et en diminuant l'absorption gastro-intestinale et la production hépatique de glucose. Cependant, elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, 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 provoquer une perte de poids. Il a été démontré que les effets bénéfiques de la metformine comprennent également des améliorations dans les facteurs associés aux risques cardiovasculaires, notamment le profil lipidique, la fibrinolyse et le poids corporel.

Le comprimé M-METFORMIN XR utilise une technologie de livraison, un revêtement non aqueux d'Opadry 21 K580032 Blanc, une version de la formulation en comprimé à libération prolongée. Étant donné que le revêtement du comprimé contrôle la libération du chlorhydrate de metformine, le comprimé n'a pas besoin de se dissoudre ou de se désintégrer pour délivrer la dose spécifiée de metformine. Par conséquent, le revêtement du comprimé peut être retrouvé dans les selles.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine a été caractérisée suite à onze études différentes où l'on a administré à des volontaires adultes en bonne santé des doses uniques et multiples par voie orale.

Tableau 4 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens de chlorhydrate de metformine chez des volontaires sains

Paramètres pharmacocinétiques (n=35)	A	B	C	D
	Comprimés de chlorhydrate de metformine XR 500 mg 1 x 500 mg (YT5402)	Comprimés de chlorhydrate de metformine XR 500 mg 2 x 500 mg (YT5402)	Comprimés de chlorhydrate de metformine XR 500 mg 3 x 500 mg (YT5402)	Comprimés de chlorhydrate de metformine XR 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 de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à raison de 1000 mg une fois par jour après un repas, le temps nécessaire 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 sur des sujets sains, une dose unique de 1000 mg a produit une exposition systémique équivalente à celle obtenue lors de l'administration biquotidienne de 500 mg de metformine à libération immédiate, tel que mesurée par l'aire sous la courbe (ASC).

Les doses uniques orales de chlorhydrate de metformine à raison de 500 mg à 2500 mg ont provoqué des augmentations moins que proportionnelles de l'ASC et de la C_{max}. Les valeurs moyennes pour la C_{max} étaient de 473 ± 145, 868 ± 223, 1171 ± 297, et 1630 ± 399 ng/ml pour les 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 14161 ± 4432 ng·h/ml pour les doses uniques de 500, 1000, 1500, et 2500 mg, respectivement.

Les repas à teneur faible et élevée en matières grasses ont augmenté l'exposition systémique (tel que mesurée par l'ASC) des comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée d'environ 38% et 73%, respectivement, par rapport à l'administration à jeun. Les deux types de repas ont prolongé le T_{max} de la metformine d'environ 3 heures, mais la C_{max} n'a pas été affectée. Une étude pharmacocinétique pharmacoscintigraphique ouverte chez des volontaires sains a évalué les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 500 mg administrés avec des repas à teneur variable en matières grasses. Le temps de rétention gastrique et l'exposition systémique à la metformine étaient plus élevés après le repas riche en matières grasses qu'après le repas à teneur en gras réduite de 30% de l'AHA, ce qui démontre que la rétention gastrique prolongée permet la livraison prolongée de la metformine. Pour les temps de transit inférieurs à 7 heures, comme cela est parfois le cas lors de la consommation d'un repas à teneur en gras réduite de 30% selon les recommandations de

l'AHA, l'absorption de la metformine pourrait être réduite de façon presque 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. La metformine se répartit dans les érythrocytes, très probablement en fonction du temps. Aux doses cliniques et schémas posologiques habituels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de metformine sont atteintes en 24 à 48 heures et sont généralement < 1 mcg/ml.

Métabolisme

Les études avec des doses intraveineuses uniques chez des sujets en bonne santé montrent que la metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et ne subit pas de métabolisme hépatique (aucun métabolite n'a été identifié chez les humains) ni d'excrétion biliaire. La clairance rénale est environ 3,5 fois supérieure que la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après une administration par voie orale, environ 90% du médicament absorbé est éliminé par voie rénale dans les premières 24 heures, avec une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 6,2 heures. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, ce qui suggère que la masse érythrocytaire pourrait être un compartiment de distribution.

Élimination

La metformine ne subit aucun changement dans le corps 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 après l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de metformine est d'environ 8 heures. Les résultats d'une étude de proportionnalité des doses portant sur des doses orales unquotidiennes de 500 mg à 2500 mg de chlorhydrate de metformine indiquent une absence de proportionnalité des doses avec l'augmentation des doses, l'ASC et la C_{max} augmentant de manière non linéaire dans la gamme posologique étudiée.

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

Populations particulières et conditions

Enfants

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le chlorhydrate de metformine chez des sujets pédiatriques.

Personnes âgées

Les données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées sur le chlorhydrate de 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, par rapport aux sujets jeunes en bonne santé. D'après ces données, il semble que le changement dans la pharmacocinétique de la metformine quant au vieillissement soit principalement due à un changement dans la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

Sexe

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

Race et origine ethnique

Il n'y a eu aucune conclusion définitive sur les différences entre les races en ce qui concerne la pharmacocinétique des comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée en raison du nombre différent de sujets dans chaque groupe racial. Cependant, les données suggèrent une tendance vers des valeurs de C_{max} et d'ASC plus élevées pour la metformine chez les sujets asiatiques comparé aux caucasiens, aux hispaniques et aux sujets de race noire. Il est peu probable que les différences entre les groupes asiatiques et caucasiens soient cliniquement importantes.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une fonction rénale réduite (basé sur la créatinine sérique mesurée), la demi-vie sanguine de metformine est prolongée, et la clairance rénale est diminuée proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés M-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine à libération prolongée) doivent être conservés à température ambiante (15°C-30°C).

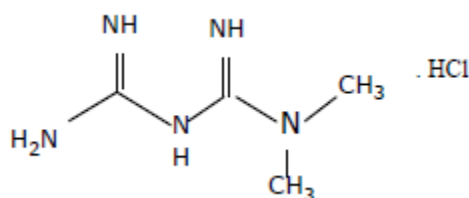
Protéger de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	Diamide imidodicarbonimidique, N,N-diméthyl-, monochlorhydrate Monochlorhydrate de 1,1-diméthylbigunide 3-(diaminométhylidène)-1, 1-diméthylguanidine ; chlorhydrate
Formule moléculaire :	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$



Masse moléculaire : 165,6 g/mol

Formule de structure :

Propriétés physicochimiques

Description : Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche dont la formule moléculaire est $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ et le poids moléculaire est de 165,6 g/mole.

Solubilité : Le chlorhydrate de metformine est facilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène.

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

Les comprimés M-METFORMIN XR sont des formes posologiques à libération prolongée contenant 500 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Quatre études cliniques ont été menées chez des patients souffrant de diabète de type 2 afin d'établir la sécurité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, tel que démontré dans le **tableau 5** qui suit.

Tableau 5 - Essais sur la sécurité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine

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

14.2 Résultats de l'étude

Dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par substance active, de détermination de la dose, à groupe parallèle avec le chlorhydrate de metformine à raison de 1500 mg une fois par jour, l'administration de chlorhydrate de metformine à raison de 1500 mg par jour en doses divisées (500 mg le matin et 1000 mg le soir) et du chlorhydrate de metformine à raison de 2000 mg une fois par jour ont été comparé à l'administration de metformine à libération immédiate (LI) à raison de 1500 mg par jour en doses divisées (500 mg le matin et 1000 mg le soir) (**tableau 6**). Le traitement par Metformine LI a été initié à raison de 500 mg *BID* pendant une semaine, puis 500 mg au -déjeuner et 1000 mg au souper à partir de la deuxième semaine. La période de titrage de 3 semaines a été suivie d'une période supplémentaire de 21 semaines à la dose randomisée. Chacun des schémas à base de chlorhydrate de metformine était au moins aussi efficace que la metformine LI pour toutes les mesures du contrôle glycémique. L'administration unique quotidienne de chlorhydrate de metformine s'est avérée aussi efficace que l'administration biquotidienne couramment prescrite du produit à libération immédiate.

Tableau 6 - Changements moyens \pm É.T. de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids entre la première et la dernière visite pour les groupes ayant reçu un traitement par Chlorhydrate de Metformine et Metformine LI (étude de 24 semaines)

Paramètre	Chlorhydrate de Metformine			Metformine LI 1500 mg matin/soir (n = 174)	Traitement global valeur p
	1500 mg QD (n = 178)	1500 mg matin/soir (n = 182)	2000 mg QD (n = 172)		
HbA_{1c} (%)					
n	169	175	159	170	
Départ	8,22 \pm 0,25	8,50 \pm 0,24	8,26 \pm 0,24	8,70 \pm 0,25	0,483
Changement moyen \pm É.T. à la dernière visite	-0,73 \pm 0,12	-0,74 \pm 0,12	-1,06 \pm 0,12	-0,70 \pm 0,12	0,013
Différence moyenne \pm É.T. Comparé à la Metformine LI	-0,03 \pm 0,12	-0,04 \pm 0,12	-0,36 \pm 0,12	N/D	
IC à 98,4% pour la différence	(-0,32, 0,26)	(-0,33, 0,25)	(-0,65, -0,06)		
Glucose plasmatique à jeun (mg/dl)					
n	175	179	170	172	
Départ	190,0 \pm 9,9	192,5 \pm 9,9	183,9 \pm 9,9	196,5 \pm 11,2	0,855
Changement moyen \pm É.T. à la dernière visite	-38,5 \pm 4,4	-31,8 \pm 4,4	-42,0 \pm 4,5	-32,1 \pm 4,5	0,051
Différence moyenne \pm É.T. comparé à la Metformine LI	-6,4 \pm 4,4	0,2 \pm 4,3	-9,9 \pm 4,4	N/D	
IC à 95% pour la différence	(-15,0, 2,1)	(-8,3, 8,7)	(-18,5, -1,3)		
Poids corporel (kg)					
n	176	180	171	173	
Départ	88,17 \pm 3,66	90,50 \pm 3,66	87,73 \pm 3,66	88,72 \pm 3,87	0,954
Changement moyen \pm É.T. à la dernière visite	-0,93 \pm 0,40	-0,68 \pm 0,40	-1,10 \pm 0,40	-0,85 \pm 0,41	0,753
Changement moyen \pm É.T. Comparé à la Metformine LI	-0,09 \pm 0,40	0,17 \pm 0,39	-0,26 \pm 0,40	N/D	
IC à 95% pour la différence	(-0,86, 0,69)	(-0,61, 0,94)	(-1,04, 0,52)		

Les patients qui ont complété cette étude de 24 semaines ont ensuite participé à un essai ouvert de 24 semaines durant lequel ils ont reçu 2000 mg/jour de chlorhydrate de metformine afin d'évaluer la sécurité à long terme et la durée d'efficacité du chlorhydrate de metformine. Ainsi, 158 patients ont été exposés à un traitement continu par chlorhydrate de metformine à raison de 1500 à 2000 mg/jour (56 à 2000 mg/jour) pendant une période cumulée de 48 semaines. Le traitement par chlorhydrate de metformine a permis de maintenir des taux stables d'HbA_{1c}, de glycémie et de fructosamine plasmatique au cours de la période de 24 semaines allant du début à la fin de l'étude ouverte. Tous les groupes de traitement, indépendamment du traitement antérieur dans l'étude à double insu, ont montré des diminutions similaires des taux d'HbA_{1c}, de glycémie et de fructosamine plasmatique au cours de la période cumulée de 48 semaines du début de l'étude à double insu à la fin de l'étude ouverte.

On a enrôlé dans une étude multicentrique, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo (addition) des patients souffrant de diabète de type 2 nouvellement diagnostiqués ou traités par un régime alimentaire et de l'exercice, ou recevant une monothérapie par metformine, sulfonylurées, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, thiazolidinédiones ou méglinitides, ou traités par un traitement de combinaison composée de metformine/glyburide à des doses allant jusqu'à 1000 mg de metformine + 10 mg de glyburide par jour (ou des doses équivalentes de glipizide ou de glimépiride jusqu'à la moitié de la dose thérapeutique maximale) Ils ont été stabilisés sous glyburide pendant une période de 6 semaines, puis randomisés pour recevoir l'un des 4 traitements suivants : placebo + glyburide (glyburide en monothérapie) ; chlorhydrate de metformine 1500 mg une fois par jour + glyburide, chlorhydrate de metformine 2000 mg une fois par jour + glyburide, ou chlorhydrate de metformine 1000 mg deux fois par jour + glyburide. Une phase de titrage de 3 semaines avec du chlorhydrate de metformine a été suivie d'une phase de traitement d'entretien de 21 semaines. Une diminution des taux moyens d'HbA_{1c} entre le début et la fin de l'étude dans les groupes chlorhydrate de metformine + glyburide (changement moyen, -0,74% ; IC à 95%, -0,85, -0,64) a été observée, mais presque aucun changement dans le groupe glyburide en monothérapie (changement moyen 0,08% ; IC à 95%, -0,08, 0,25). (Voir **Tableau 6**). La différence dans le changement des taux d'HbA_{1c} par rapport au début entre les groupes combinés M-ER + SU et le groupe SU seul était statistiquement significative (p<0,001). Les changements dans le contrôle glycémique parmi les trois groupes chlorhydrate de metformine + glyburide étaient comparables.

Tableau 7 - Changements moyens ± É.T. de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids entre la première et la dernière visite pour les groupes ayant reçu un traitement de combinaison par Chlorhydrate de Metformine/Glyburide et Placebo/Glyburide (étude de 24 semaines)

Paramètre	Combinaison chlorhydrate de metformine / Glyburide Groupe (n = 431)	Groupe Placebo / Glyburide (n = 144)	Traitement global valeur p
HbA_{1c} (%)			
n	416	141	
Départ	7,79 ± 0,07	8,08 ± 0,13	0,051

Paramètre	Combinaison chlorhydrate de metformine / Glyburide Groupe (n = 431)	Groupe Placebo / Glyburide (n = 144)	Traitement global valeur p
Changement moyen ± É.T. à la dernière visite	-0,74 ± 0,05	-0,08 ± 0,08	
Différence moyenne ± É.T. comparé au Glyburide en monothérapie	-0,82 ± 0,09	N/D	
IC à 95% pour la différence	(-1,00, -0,65)		
Valeur p pour la comparaison par paires	< 0,001		
Glucose plasmatique à jeun (mg/dl)			
n	429	144	
Départ	162,0 ± 2,7	164,0 ± 4,7	0,719
Changement moyen ± É.T. à la dernière visite	-13,0 ± 2,4	15,4 ± 3,7	
Différence moyenne ± É.T. comparé au Glyburide en monothérapie	-28,4 ± 4,0	N/D	
IC à 95% pour la différence	(-36,2, -20,6)		
Valeur p pour la comparaison par paires	< 0,001		
Poids corporel (kg)			
n	430	144	
Départ	98,66 ± 6,46	95,56 ± 7,94	0,762
Changement moyen ± É.T. à la dernière visite	0,16 ± 1,01	0,77 ± 1,04	
Différence moyenne ± É.T. comparé au Glyburide seul	-0,60 ± 0,43	N/D	
Monothérapie			
IC à 95% pour la différence	(-1,45, 0,24)		
valeur p pour la comparaison par paire	0,16		

* Le glyburide a été administré à raison de 10 mg au -déjeuner et de 5 mg au souper.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité orale randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, croisée, à dose unique (1 x 500 mg) de M-METFORMIN XR 500 mg Comprimés à libération prolongée et de GLUMETZA® 500 mg Comprimés à libération prolongée, a été menée sur 48 sujets sains adultes, à l'état de jeûne. Les données de biodisponibilité comparative de 44 sujets (38 hommes et 6 femmes) qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/ml)	6221,61 6613,22 (30,78)	6480,72 6827,15 (30,08)	96,0	88,1 à 104,7
ASC _I (ng·h/ml)	6290,91 6682,31 (30,66)	6548,28 6893,28 (29,94)	96,1	88,2 à 104,6
C _{max} (ng/ml)	564,74 588,59 (29,49)	528,66 543,27 (23,99)	106,8	101,3 à 112,6
T _{max} ³ (h)	9,00 (2,50 - 12,00)	10,00 (1,00 - 12,00)		
T _½ ⁴ (h)	4,35 (18,72)	4,38 (17,83)		

¹M-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) comprimés à libération prolongée, 500 mg (Mantra Pharma Inc.)

²PrGLUMETZA® (chlorhydrate de metformine) Comprimés à libération prolongée, 500 mg (Valeant Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (Min-Max) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement.

Une étude comparative de biodisponibilité orale, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, croisée, à dose unique (1 x 500 mg) de M-METFORMIN XR 500 mg Comprimés à libération prolongée et de GLUMETZA® 500 mg Comprimés à libération prolongée, a été menée sur 48 sujets sains adultes, à l'état nourri. Les données de biodisponibilité comparative de 45 sujets (42 hommes et 3 femmes) qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine 1 x 500 mg Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
ASC _T (ng·h/ml)	7176,83 7452,35 (26,55)	7672,91 7931,63 (23,78)	93,5	86,8 à 100,8
ASC _I (ng·h/ml)	7241,54 7517,21 (26,50)	7746,55 8007,23 (23,78)	93,5	86,8 à 100,6

Metformine 1 x 500 mg Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
C _{max} (ng/ml)	601,51 620,09 (25,21)	542,49 560,05 (24,82)	110,9	104,3 à 117,9
T _{max} ³ (h)	10,00 (4,50 - 14,00)	10,00 (5,50 - 13,02)		
T _½ ⁴ (h)	3,99(15,95)	4,01 (16,10)		

[†]M-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) comprimés à libération prolongée, 500 mg (Mantra Pharma Inc.)

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

³ Exprimé sous forme de médiane (Min-Max) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement.

Une étude comparative de biodisponibilité orale, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, croisée, à dose unique (1 x 1000 mg) de M-METFORMIN XR 1000 mg Comprimés à libération prolongée et de GLUMETZA® 1000 mg Comprimés à libération prolongée, a été menée sur 48 sujets sains adultes, à l'état de jeûne. Les données de biodisponibilité comparative de 46 sujets hommes qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1 x 1000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/ml)	12052,62 13122,05 (34,01)	11220,80 12066,10 (33,33)	107,4	96,4 à 119,7
ASC _I (ng·h/ml)	12754,46 13789,99 (32,68)	11794,46 12585,74 (32,08)	108,1	97,6 à 119,8
C _{max} (ng/ml)	937,05 978,64 (28,13)	1043,61 1095,77 (29,82)	89,8	83,2 à 96,9
T _{max} ³ (h)	11,00 (4,00 - 12,02)	9,00 (3,00 - 12,02)		
T _½ ⁴ (h)	4,52 (21,18)	4,35 (17,43)		

¹M-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) comprimés à libération prolongée, 1000 mg (Mantra Pharma Inc.)

²GLUMETZA® (chlorhydrate de metformine) Comprimés à libération prolongée, 1000 mg (Valeant Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (Min-Max) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement.

Une étude comparative de biodisponibilité orale, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, croisée, à dose unique (1 x 1000 mg) de M-METFORMIN XR 1000 mg Comprimés à libération prolongée et de GLUMETZA® 1000 mg Comprimés à libération prolongée, a été menée sur 48 sujets sains adultes, à l'état nourri. Les données de biodisponibilité comparative de 47 sujets (42 hommes et 5 femmes) qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1 x 1000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test¹	Référence²	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/ml)	12785,11 13621,61 (28,71)	12295,87 13069,12 (29,81)	104,0	93,8 à 115,3
ASC _I (ng·h/ml)	13389,56 14190,76 (27,51)	12877,15 13639,50 (28,70)	104,0	93,9 à 115,2
C _{max} (ng/ml)	964,88 1005,04 (25,88)	1145,84 1216,47 (31,09)	84,2	77,9 à 91,0
T _{max} ³ (h)	11,00 (5,00 - 14,00)	10,00 (7,00 - 13,00)		
T _½ ⁴ (h)	3,99 (20,17)	3,91 (20,24)		

¹M-METFORMIN XR (chlorhydrate de metformine) comprimés à libération prolongée, 1000 mg (Mantra Pharma Inc.)

²PrGLUMETZA® (chlorhydrate de metformine) Comprimés à libération prolongée, 1000 mg (Valeant Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (Min-Max) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Un programme de toxicologie non clinique complet a été réalisé avec la metformine, notamment des études de toxicité à doses répétées chez les rats et les chiens, une batterie d'études de génotoxicité, deux études de cancérogénicité et une évaluation complète des études de toxicité sur la reproduction.

Toxicologie générale :

Toxicité chronique

Dans une étude de toxicité par gavage orale de 26 semaines, 160 rats Sprague-Dawley ont reçu des doses de 150, 450 et 900 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé dans cette étude était de 150 mg/kg/jour. On a observé une diminution des gains de poids corporel à 450 et 900 mg/kg/jour, ainsi que des changements dans les paramètres cliniques de laboratoire (diminution du nombre total de leucocytes, de lymphocytes et de neutrophiles) et dans le poids de certains organes à 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 et 80 mg/kg/jour. Seules les femelles ont présenté des effets liés au traitement sur leur consommation alimentaire à la dose de 80 mg/kg/jour.

Cancérogénicité

Dans une étude de cancérogénicité dermique de 26 semaines chez des souris transgéniques, 150 souris ont reçu des doses de 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour. Aucune observation de papillomes n'a été faite sur les sites de traitement. Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé chez les souris mâles ou femelles.

Dans une étude de cancérogénicité par gavage oral de 104 semaines chez des rats, 400 rats Sprague-Dawley ont reçu des doses de 150, 300 et 450 mg/kg/jour pour les mâles, et 150, 450, 900 et 1200 mg/kg/jour pour les femelles. Ces doses sont environ deux à cinq fois la dose quotidienne maximale recommandée chez les humains de 2000 mg, sur la base des comparaisons de surface corporelle.

La dose sans effet nocif observé dans cette étude était de 450 mg/kg/jour. Aucune preuve de cancérogénicité n'a été trouvée avec la metformine chez les rats mâles ou femelles. Cependant, une incidence accrue d'adénomes et d'hyperplasie diffuse a été observée dans les parathyroïdes des mâles traités. L'hyperplasie des parathyroïdes a été observée chez les mâles à toutes les doses, et n'a pas été observée chez les femelles.

Des constatations non néoplasiques ont été observées chez les femelles mais pas chez les mâles, et aucune tumorigénicité n'a été observée, avec une augmentation des poids rénaux chez les femelles à 900 et 1200 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Le test AMES a été réalisé avec des doses de 100, 333, 1000, 5000 mcg/assiette sur des souches de Salmonella / E. coli. Tous les résultats étaient négatifs.

Dans le cadre de l'essai de cytogénétique *in vitro* - lymphome de souris, des doses de 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mcg/assiette ont été utilisées avec des souches de souris / cellules de lymphome. Les résultats obtenus étaient tous négatifs.

Dans le cadre de l'essai de cytogénétique *in vivo* - des micronoyaux chez les souris, 70 souris ICR ont reçu des doses orales de 500, 1000, 2000 mg/kg. Tous les résultats étaient également négatifs.

Reprotoxicité

La fertilité des rats et des rates n'a pas été affectée par la metformine lorsqu'elle a été administrée à des doses aussi élevées que 900 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ quatre fois la dose quotidienne recommandée chez les humains sur la base des comparaisons de surface corporelle (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Dans une étude de toxicité de segments I/II chez les rats (toxicité sur la fertilité et le développement), 200 rats Sprague-Dawley (100 mâles et 100 femelles) ont reçu des doses orales de 150, 450 et 900 mg/kg/jour. Une diminution des poids des organes reproducteurs masculins a été observée à la dose de 900 mg/kg/jour.

Dans une deuxième étude de toxicité de segment III chez les rats (toxicité pré- et postnatale), 100 rates Sprague-Dawley accouplés ont reçu des doses orales de 150, 300 et 600 mg/kg/jour. La dose sans effet observé dans cette étude était de 150 mg/kg/jour et 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 sur le développement chez les lapins), 80 lapines blanches de Nouvelle-Zélande en gestation ont été administrées par voie orale/sonde gastrique des doses de 30, 60 et 90 mg/kg/jour. La dose sans effet observé dans cette étude était supérieure à 90 mg/kg/jour et aucun effet sur les malformations externes, les tissus mous ou squelettiques n'a été observé.

Étude de transition

Une étude de transition a été réalisée chez des chiens, au cours de laquelle 70 chiens de race Beagle ont reçu des doses orales de 250, 500 et 1000 mg/jour. La dose sans effet observé dans cette étude était de 250 mg/kg/jour et des pertes de poids sévères ainsi que des signes cliniques ont été observés à des doses de 500 mg/jour et plus.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}GLUMETZA[®] (Chlorhydrate de Metformine Comprimés à Libération Prolongée, Fab. Std. 500 mg et 1000 mg) et ^{Pr}GLUMETZA[®] (SB) (Comprimés de Chlorhydrate de Metformine à Libération Prolongée, Fab. Std. 1000 mg), Numéro de contrôle de la soumission : 264310, Monographie de Produit Bausch Health, Canada Inc. 14 février 2023

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

Pr **M-METFORMIN XR**

Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **M-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 **M-METFORMIN XR**.

Mises en garde et précautions importantes

- **M-METFORMIN XR** peut provoquer une acidose lactique. Il s'agit d'une condition grave caractérisée par une trop grande quantité d'acide lactique dans le corps, pouvant entraîner le décès.
- Le risque d'acidose lactique est plus élevé si vous :
 - avez des problèmes de foie, de reins ou de cœur y compris une insuffisance cardiaque.
 - buvez beaucoup d'alcool. Vous ne devez pas boire d'alcool pendant la prise de **M-METFORMIN XR**.
- Arrêtez immédiatement de prendre **M-METFORMIN XR** et discutez avec votre professionnel de santé si vous présentez les symptômes suivants :
 - inconfort, douleurs musculaires, difficultés à respirer ou respiration rapide, fatigue extrême, faiblesse, maux d'estomac, douleurs abdominales, sensation de froid, pression artérielle basse ou rythme cardiaque lent
- **M-METFORMIN XR** peut également provoquer de la diarrhée, des nausées, des maux d'estomac, des ballonnements, des flatulences ou une perte d'appétit.
 - Si l'un de ces effets indésirables réapparaît après avoir pris la même dose de **M-METFORMIN XR** pendant plusieurs jours ou semaines, informez immédiatement votre professionnel de santé. Ces symptômes peuvent être dus à une acidose lactique.

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

Dans quels cas M-METFORMIN XR est-il utilisé ?

M-METFORMIN XR est utilisé en complément d'un régime alimentaire et d'exercices pour améliorer le taux de glycémie chez les adultes souffrant de diabète sucré de type 2. M-METFORMIN XR peut être utilisé avec d'autres médicaments contre le diabète ou seul.

Comment fonctionne M-METFORMIN XR ?

M-METFORMIN XR aide à contrôler votre glycémie. On pense qu'il aide le corps à mieux répondre à l'insuline qu'il produit naturellement.

Le taux de glycémie élevé peut être réduit par un régime alimentaire et de l'exercice, par un certain nombre de médicaments pris par voie orale et par des injections d'insuline. Pendant que vous prenez M-METFORMIN XR, continuez à faire de l'exercice et à suivre le régime alimentaire conseillé pour votre médecin pour votre diabète.

Quels sont les ingrédients de M-METFORMIN XR ?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux : **M-METFORMIN XR 500 mg** : Dioxyde de silicone, Opadry 21 K 580032 Blanc, Oxyde de polyéthylène, Povidone, Stéarate de magnésium.

Opadry 21 K 580032 Blanc contient du dioxyde de titane, de l'Éthyl cellulose, du HPMC 2910 / hypermellose, de la triacétine.

Ingrédients non médicinaux : **M-METFORMIN XR 1000 mg** : Dioxyde de silicone, Opadry 21 K 580032 Blanc, Oxyde de polyéthylène, Povidone, Stéarate de magnésium.

Opadry 21 K 580032 Blanc contient du dioxyde de titane, de l'Éthyl cellulose, du HPMC 2910 / hypermellose, de la triacétine.

M-METFORMIN XR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée, M-METFORMIN XR 500 mg

Comprimés à libération prolongée, M-METFORMIN XR 1000 mg

Ne prenez pas M-METFORMIN XR si vous :

- avez une allergie connue à la metformine ou l'un des ingrédients des comprimés à libération prolongée M-METFORMIN XR
- souffrez d'un diabète de type 1 instable et/ou insulino-dépendant.
- souffrez d'acidose métabolique (y compris une acidocétose diabétique ou des antécédents d'acidocétose, avec ou sans coma)
- avez des antécédents d'acidose lactique (quantité excessive d'acide dans le sang)
- avez des problèmes hépatiques graves
- souffrez d'un collapsus cardiovasculaire (défaillance de la circulation sanguine) ou vous avez des problèmes cardiaques pouvant entraîner une hypoxémie (faible niveau d'oxygène dans le sang).
- avez des problèmes rénaux
- buvez régulièrement de l'alcool
- allez recevoir une injection de colorants (agents de contraste iodés)
- êtes stressé, vous souffrez d'une infection grave ou vous avez subi un traumatisme
- allez être opéré(e) et pendant votre convalescence après l'opération
- souffrez de déshydratation sévère (vous avez perdu beaucoup d'eau dans votre corps) ou d'un état de choc
- êtes enceinte ou planifiez une grossesse
- allaitez

Consultez votre professionnel de santé avant de prendre M-METFORMIN XR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des antécédents de problèmes rénaux
- avez 80 ans ou plus et votre fonction rénale n'a PAS été testée
- avez des problèmes hépatiques
- souffrez d'acidose métabolique (p.ex. acidocétose diabétique)
- avez récemment subi une crise cardiaque
- avez récemment subi un AVC
- souffrez d'une infection grave
- êtes déshydraté(e)
- devez subir une chirurgie
- devez subir une radiographie ou un scanner
- êtes enceinte, allaitez ou planifiez une grossesse
- souffrez de carence en vitamine B12 ou en acide folique
- buvez régulièrement de l'alcool
- avez des problèmes hormonaux (glandes surrénales ou pituitaires)
- avez un faible taux de glycémie
- avez un apport calorique journalier faible

Autres mises en garde à connaître :

Taux de Vitamine B12 :

- M-METFORMIN XR entraîner une baisse de vos niveaux de vitamine B12. Cela peut provoquer une **neuropathie périphérique** (lésions nerveuses).

Problèmes de thyroïde :

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

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

Faible taux de glycémie :

- M-METFORMIN XR provoque rarement l'hypoglycémie (faible taux de glycémie) par lui-même.
- L'hypoglycémie peut se produire si vous :
 - ne mangez pas assez
 - buvez régulièrement de l'alcool
 - prenez d'autres médicaments pour abaisser la glycémie.

- avez des problèmes hormonaux (glandes surrénales ou pituitaires) ou hépatiques

Bilans et tests : Vous aurez des consultations régulières avec votre professionnel de la santé, avant, pendant et à la fin de votre traitement. Il/elle va :

- faire des tests sanguins et urinaires pour vérifier la santé de votre sang et vos taux de sucre.
- vérifier que votre cœur, vos yeux, votre thyroïde et votre foie fonctionnent correctement.
- vérifiez la santé de vos reins avant de commencer le traitement et tous les 6 mois pendant le traitement par M-METFORMIN XR.

Patients de plus de 65 ans :

- Vous ne devez pas prendre M-METFORMIN XR si vous avez plus de 80 ans, à moins que certains tests ne soient effectués pour vérifier la santé de vos reins.

Grossesse et allaitement :

Patients de sexe féminin :

- Ne prenez pas M-METFORMIN XR si vous êtes enceinte. Il peut nuire au bébé à naître.
- Parlez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant le traitement par M-METFORMINE XR.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez M-METFORMIN XR.

Conduite et utilisation de machines : Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous développez une hypoglycémie (faible taux de glycémie). Si l'un des effets indésirables ci-dessus se produit, contactez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

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 produits alternatifs

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

- autres médicaments contre le diabète, tels que le glyburide, l'insuline et la rosiglitazone
- médicaments cationiques pouvant interférer avec l'élimination de la metformine (cimétidine),
- colorants de contraste intraveineux (tels que l'urographie intraveineuse, la cholangiographie intraveineuse, l'angiographie et la tomодensitométrie avec agent de contraste intravasculaire)
- alcool
- nifédipine et inhibiteurs calciques, utilisés pour traiter la pression artérielle élevée
- médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les battements cardiaques irréguliers, comme la digoxine
- médicaments utilisés pour traiter la douleur, comme la morphine
- médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers, tels que le procainamide et la quinidine

- médicaments utilisés pour réduire l'acidité de l'estomac, comme la ranitidine
- médicaments utilisés pour traiter le paludisme, comme la quinine
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme le triméthoprim et la vancomycine
- médicaments utilisés comme fluidifiants sanguins, comme la phénprocoumone
- médicaments utilisés pour abaisser le l'excédent de liquide dans votre corps (diurétiques), comme le furosémide, l'amiloride et le triamtérène
- médicaments qui provoquent une glycémie élevée et peuvent entraîner une perte de contrôle de la glycémie. Les exemples comprennent :
 - furosémide (pilules pour éliminer l'eau)
 - thiazidiques et autres diurétiques (utilisés pour réduire l'excès de liquide dans votre corps)
 - phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie
 - acide nicotinique, utilisé pour prévenir et traiter la carence en niacine
 - isoniazide, utilisée pour traiter la tuberculose active
 - corticostéroïdes (anti-inflammatoires) comme la prednisone
 - phénothiazines, utilisées pour traiter les troubles mentaux et émotionnels
 - médicaments hormonaux thyroïdiens, comme la lévothyroxine
 - hormones féminines comme les estrogènes ou les estrogènes plus progestatifs
 - contraceptifs oraux
 - sympathomimétiques (utilisés pour stimuler le système nerveux sympathique)
 - médicaments pour l'asthme, comme le salbutamol

Comment prendre M-METFORMIN XR :

- Suivez les instructions fournies par votre professionnel de la santé sur l'utilisation de ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- Avalez les comprimés entiers. Ne pas casser ni écraser les comprimés.
- Prenez par voie orale avec de la nourriture ou un verre d'eau, et buvez beaucoup de liquides.
- N'oubliez pas de doses.

Dose habituelle :

La dose initiale est de 1000 mg avec le repas du soir. La dose quotidienne maximale est de 2000 mg.

M-METFORMIN XR contient une enveloppe de comprimé (pelliculage) qui contrôle la quantité de médicament libérée. Cette enveloppe ne se dissout pas toujours complètement, et il peut vous arriver de passer occasionnellement l'enveloppe du comprimé ou une masse molle dans vos selles. Cela est normal et n'affecte pas le fonctionnement de M-METFORMIN XR.

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris ou une personne dont vous vous occupez a pris une quantité trop importante de M-METFORMIN XR, contactez immédiatement un professionnel

de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage comprennent :

- respiration rapide ou difficultés à respirer,
- nausées et vomissements suivis par une diarrhée,
- somnolence, faiblesse, étourdissement et mal de tête

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de M-METFORMIN XR

- Ne prenez pas une dose double
- Prenez la dose suivante à l'heure habituelle

Si vous ne vous sentez pas bien ou si votre test de glucose à domicile montre des niveaux plus élevés, contactez votre professionnel de la santé.

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

Ceux-ci ne sont pas tous les effets secondaires éventuels que vous pourriez avoir lors de la prise de M-METFORMIN XR. La prise de M-METFORMIN XR avec des repas peut aider à réduire ces effets secondaires. Si vous présentez un quelconque effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de la santé.

- diarrhée
- nausées et vomissements
- maux de ventre
- douleur abdominale
- ballonnement abdominal
- gaz
- perte d'appétit
- perte de poids
- problèmes cutanés ; réaction cutanée, éruption cutanée, démangeaisons

M-METFORMIN XR peut provoquer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins pendant votre traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Encéphalopathie (maladie du cerveau altérant gravement la pensée) : Les symptômes neurologiques possibles comprennent : faiblesse			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
musculaire dans une zone, prise de décision ou concentration médiocres, secousses involontaires, tremblements, difficultés à parler ou à avaler, crises.			
Anémie hémolytique (destruction des globules rouges) : Les symptômes peuvent comprendre fatigue, couleur pâle, battements cardiaques rapides, difficultés respiratoires, urine foncée, frissons et douleurs dorsales.			√
Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) : Les symptômes comprennent : pouvant entraîner la mort, sensation de grande faiblesse, fatigue ou inconfort, douleurs musculaires inhabituelles, difficultés à respirer, inconfort abdominal inhabituel ou inattendu, douleurs abdominales avec nausées et vomissements, ou diarrhée, sensation de froid, étourdissement ou sensation de tête légère, développement soudain d'un rythme cardiaque lent ou irrégulier.			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale sévère et prolongée pouvant s'accompagner de vomissements ; la douleur peut se propager vers le dos.			√
Neuropathie périphérique (à la suite d'une lésion des nerfs périphériques) : les signes et symptômes peuvent inclure un engourdissement à apparition progressive, des picotements ou des sensations de fourmillements dans les pieds ou les mains, qui peuvent se propager vers le haut dans les jambes et les bras, une douleur aiguë, des piqûres, des pulsations, un engourdissement glacial ou une sensation de brûlure, une extrême sensibilité au toucher, un manque de coordination et des chutes, une faiblesse musculaire ou une paralysie en cas d'atteinte des nerfs moteurs.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Problèmes hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement à la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hypothyroïdie (thyroïde sous-active/basse) : Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage gonflé, règles plus abondantes ou irrégulières, hypertrophie de la glande thyroïde.		√	
Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons et peau rouge en cas d'exposition à la lumière du soleil		√	

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

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer des effets indésirables 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 courrier 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-30°C. Protéger de l'humidité.

- Jeter tout médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin. Discutez avec votre pharmacien de la manière dont vous devez vous débarrasser de vos médicaments.
- Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

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

- communiquez avec votre professionnel de santé
- lisez la monographie de produit intégrale à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fr>) ou en contactant Mantra Pharma Inc. au medinfo@mantrapharma.ca, ou au 1-833-248-7326.

Le présent dépliant a été rédigé par Mantra Pharma Inc.

1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Dernière révision : 18 septembre 2024