

1.9 RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ci-joint

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

1.6 RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (EN FRANÇAIS)

1. Nom du médicament

Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée

MELMET LP 1000

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé non enrobé à libération prolongée contient :

Chlorhydrate de metformine BP 1000 mg

Voir rubrique 6.1 pour la liste complète des excipients

3. Forme pharmaceutique

Comprimés à libération prolongée

Comprimés non enrobés ovales de couleur blanche à libération prolongée.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction du risque ou retardement de l'apparition du diabète sucré de type 2 chez les patients adultes en surpoids atteints d'IGT* et/ou d'IFG*, et/ou d'une augmentation de l'HbA1C, qui présentent :

- un risque élevé de développer un diabète sucré de type 2 déclaré (voir rubrique 5.1) et
- qui continuent à évoluer vers un diabète sucré de type 2 malgré la mise en œuvre d'un changement de mode de vie intensif pendant 3 à 6 mois

MODULE 1: DOSSIER ADMINISTRATIF**Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)**

Le traitement par Metformine LP doit être basé sur une cote de risque intégrant des mesures appropriées du contrôle glycémique et incluant des preuves de risque cardiovasculaire élevé (voir rubrique 5.1).

Il convient de poursuivre les modifications du mode de vie lors de l'instauration de la metformine, sauf si le patient n'est pas en mesure de le faire pour des raisons médicales.

*IGT : Intolérance au glucose ; IFG : Glycémie à jeun altérée

- Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Metformine LP peut être utilisée en monothérapie ou en combinaison avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

4.2 Posologie et mode d'administration***Posologie***

Adultes ayant une fonction rénale normale ($DFG \geq 90$ mL/min)

Réduction du risque ou retard de l'apparition du diabète de type 2

- Le traitement par metformine ne doit être envisagé que lorsque des modifications intensives du mode de vie pendant 3 à 6 mois n'ont pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.
- Le traitement doit être initié avec un comprimé de Metformine LP 500 mg une fois par jour avec le repas du soir.
- Il est recommandé d'adapter la dose sur la base des mesures de la glycémie (valeurs de l'HGPO et/ou de la FPG et/ou de l'HbA1C devant se situer dans la fourchette normale) après 10 à 15 jours. Une augmentation lente de la dose peut améliorer la tolérance gastro-

intestinale. La dose maximale recommandée est de 4 comprimés (2000 mg) une fois par jour, le soir avec le repas.

- Il est recommandé de contrôler régulièrement (tous les 3 à 6 mois) le statut glycémique (valeur de l'HGPO et/ou de la FPG et/ou de l'HbA1c) ainsi que les facteurs de risque afin d'évaluer si le traitement doit être poursuivi, modifié ou interrompu.
- Une décision de réévaluer le traitement s'impose également si le patient apporte par la suite des améliorations à son régime alimentaire et/ou à l'exercice physique, ou si des modifications de l'état de santé permettent d'accroître les interventions sur le mode de vie.
- *Monothérapie dans le diabète de type 2 et association avec d'autres agents antidiabétiques oraux :*
 - La dose initiale habituelle est d'un comprimé de Metformine LP 500 mg une fois par jour.
 - La dose doit être adaptée après 10 à 15 jours en fonction des mesures de la glycémie. Une augmentation lente de la dose peut améliorer la tolérance gastro-intestinale. On peut administrer au maximum 4 comprimés par jour.
 - La dose doit être augmentée de 500 mg tous les 10-15 jours, jusqu'à un maximum de 2000 mg une fois par jour avec le repas du soir. Metformine LP 1000mg deux fois par jour doit être envisagée si le contrôle glycémique n'est pas obtenu avec Metformine LP 2000mg une fois par jour. Les deux doses sont administrées avec de la nourriture. Si le contrôle glycémique n'est toujours pas atteint, les patients peuvent passer aux comprimés de metformine standard jusqu'à une dose maximale de 3000 mg par jour.
 - La dose initiale de metformine LP chez les patients déjà traités par des comprimés de metformine doit correspondre à la dose quotidienne de comprimés de metformine à libération immédiate. Il n'est pas recommandé de passer à Metformine LP chez les patients traités par la metformine à une dose supérieure à 2000 mg par jour.

MODULE 1: DOSSIER ADMINISTRATIF

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

- En cas de passage d'un autre antidiabétique oral : arrêter l'autre agent et commencer Metformine LP à la dose indiquée ci-dessus.
- Metformine LP 750 mg et Metformine LP 1000 mg sont destinées aux patients déjà traités par des comprimés de metformine (à libération prolongée ou immédiate).
- La dose de Metformine LP 750 mg ou Metformine LP 1000 mg doit être équivalente à la dose quotidienne de metformine en comprimés (à libération prolongée ou immédiate), jusqu'à une dose maximale de 1500 mg ou 2000 mg respectivement, administrée avec le repas du soir.

En association avec l'insuline

La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Un comprimé de 500 mg par jour est la dose initiale habituelle de Metformine LP, tandis que le dosage de l'insuline est adapté en fonction des mesures de la glycémie.

Pour les patients déjà traités par association metformine et insuline, la dose de Metformine LP 750 mg ou Metformine LP 1000 mg doit correspondre à la dose quotidienne de comprimés de metformine jusqu'à un maximum de 1500 mg ou 2000 mg respectivement, administrée avec le repas du soir, tandis que la dose d'insuline est adaptée en fonction des mesures de la glycémie.

Patients âgés

En raison du risque de diminution de la fonction rénale chez les sujets âgés, la dose de metformine doit être adaptée selon la fonction rénale. La fonction rénale doit être évaluée régulièrement.

Les avantages en termes de réduction du risque ou de retardement de l'apparition du diabète de type 2 n'ont pas été établis chez les patients âgés de 75 ans et plus, par conséquent le début du traitement par metformine n'est pas recommandé chez ces patients.

Insuffisance rénale

AC:CTD

MODULE 1: DOSSIER ADMINISTRATIF**Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)**

Le DFG doivent être évalués avant le début du traitement par des produits contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. La fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, notamment tous les 3 à 6 mois chez les patients présentant un risque accru de progression de l'insuffisance rénale et chez les personnes âgées.

DFG (mL/min)	Dose quotidienne maximale totale	Autres considérations
60-89	2000 mg	La réduction de la dose peut être envisagée en relation avec la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2000 mg	Les facteurs pouvant augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être examinés avant de considérer l'initiation de la metformine.
30-44	1000 mg	La dose de départ est au maximum la moitié de la dose maximale.
<30	-	La metformine est contre-indiquée.

Population pédiatrique

Le Metformine LP ne doit pas être administré aux enfants en l'absence de données.

4.3 Contre-indications

L'hypersensibilité à la metformine ou à un des excipients énumérés à la section 6.1.

- Tout type d'acidose métabolique aiguë (comme l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique)
- Pré-coma diabétique
- Insuffisance rénale sévère (DFG <30 mL / min).

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

- Affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale telle que :
 - déshydratation,
 - infection grave,
 - choc
- Les maladies qui peuvent provoquer une hypoxie tissulaire (en particulier les maladies aiguës ou l'aggravation des maladies chroniques) telles que :
 - décompensation cardiaque,
 - insuffisance respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc

Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme

4.4 Mises en garde spéciales et précautions

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale ou d'une maladie cardiorespiratoire ou d'une septicémie. L'accumulation de metformine se produit lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

La metformine doit être temporairement arrêtée en cas de déshydratation (diarrhée ou vomissements graves, fièvre ou réduction de la consommation de liquides) et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

MODULE 1: DOSSIER ADMINISTRATIF**Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)**

Les médicaments qui peuvent altérer de façon aiguë la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être administrés avec prudence aux patients traités par la metformine. Les autres facteurs de risque de l'acidose lactique comprennent la consommation excessive d'alcool, l'insuffisance hépatique, le diabète mal contrôlé, la cétose, le jeûne prolongé et toute condition associée à l'hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou les soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivies d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter de prendre la metformine et consulter immédiatement un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation de la lactatémie (> 5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite, voir rubrique 4.2. La metformine est contre-indiquée chez les patients dont le DFG est inférieur à 30 mL/min et doit être temporairement interrompue en cas de troubles qui altèrent la fonction rénale.

Fonction cardiaque

Les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque sont plus à risque de présenter une hypoxie et une insuffisance rénale. La metformine peut être utilisée avec une surveillance régulière des fonctions cardiaques et rénales chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique stable.

La metformine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë et instable.

Patients âgés

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

Les données d'efficacité thérapeutique étant limitées dans la réduction du risque ou le retard d'apparition du diabète de type 2 chez les patients âgés de 75 ans et plus, il n'est pas recommandé d'initier la metformine chez ces patients.

Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés peut conduire à une néphropathie induite par le contraste, entraînant une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou pendant la procédure d'imagerie et ne doit pas être redémarrée avant au moins 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et qu'elle soit stable,

Chirurgie

La metformine doit être arrêtée au moment de la chirurgie sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne doit être repris que 48 heures au moins après l'intervention chirurgicale ou la reprise de l'alimentation orale et sous réserve que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

Autres précautions

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

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

La metformine administrée seule ne provoque jamais d'hypoglycémie, bien que la prudence soit recommandée lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou avec d'autres antidiabétiques oraux (par exemple sulfonylurées ou méglitinides).

L'enveloppe du comprimé peut être éliminée dans les selles. Les patients doivent être informés que cela est normal.

AC:CTD

4.5 Interactions avec d'Autres Médicaments

Utilisation concomitante n'est pas recommandée

Alcool

L'intoxication à l'alcool est associée à un risque accru d'acidose lactique, notamment en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Agents de contraste iodés

La metformine doit être arrêtée avant ou pendant la procédure d'imagerie et ne doit pas être redémarrée avant au moins 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et qu'elle soit stable, voir rubrique 4.2 et 4.4.

Associations nécessitant des précautions d'utilisation

Certains médicaments peuvent nuire à la fonction rénale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, notamment les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Il est nécessaire de surveiller la fonction rénale lorsque l'on commence ou que l'on utilise ces produits en combinaison avec la metformine.

Médicaments ayant une activité hyperglycémique intrinsèque (par exemple, glucocorticoïdes (voies systémique et locale) et sympathomimétiques).

Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut être nécessaire, en particulier au début du traitement. Il faut, le cas échéant, adapter la posologie de la metformine pendant et à l'arrêt du traitement par l'autre médicament.

Transporteurs de cations organiques (OCT)

La metformine est un substrat des transporteurs OCT1 et OCT2.

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

Coadministration de metformine avec

- Les inhibiteurs de l'OCT1 (tels que le vérapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine.
- Les inducteurs de l'OCT1 (tels que la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- Les inhibiteurs de l'OCT2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprim, le vandétanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et ainsi entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.
- Les inhibiteurs de l'OCT1 et de l'OCT2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

Par conséquent, il est conseillé de faire preuve de prudence, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont administrés en association avec la metformine, en raison de la possibilité d'une augmentation de la concentration plasmatique de la metformine. L'ajustement posologique de la metformine peut être envisagé étant donné que les inhibiteurs/inducteurs d'OCT peuvent modifier l'efficacité de la metformine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une hyperglycémie non contrôlée dans la phase périconceptionnelle et pendant la grossesse peut augmenter le risque d'anomalies congénitales, de perte de grossesse, d'hypertension induite par la grossesse, de prééclampsie et de mortalité périnatale. Il est important de maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible tout au long de la grossesse, afin de réduire le risque d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie pour la mère et son enfant.

La metformine traverse le placenta avec des taux aussi élevés que les concentrations maternelles.

AC:CTD

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

Une grande quantité de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 résultats exposés) provenant d'une étude de cohorte basée sur un registre et de données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres) ne révèle aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales ni de foetotoxicité / toxicité néonatale après une exposition à la metformine dans la phase périconceptionnelle et/ou pendant la grossesse.

Il existe des preuves limitées et non concluantes de l'effet de la metformine sur le résultat pondéral à long terme des enfants exposés pendant la grossesse. La metformine se révèle ne pas affecter le développement moteur et social jusqu'à l'âge de 4 ans chez les enfants exposés pendant la grossesse, bien que les données sur les résultats à long terme soient limitées.

En cas de nécessité clinique, l'utilisation de la metformine peut être envisagée pendant la grossesse et la phase périconceptionnelle en complément ou en remplacement de l'insuline.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les nouveau-nés / nourrissons allaités. Cependant, en raison de données limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision de poursuivre ou non l'allaitement doit être prise, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement et du risque potentiel d'effets indésirables pour l'enfant.

Fertilité

La fécondité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée lors de l'utilisation de metformine à des doses élevées de 600 mg/kg/jour, soit approximativement 3 fois la dose maximale journalière recommandée chez l'homme d'après les comparaisons de surface corporelle.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser la machine

La metformine en monothérapie ne provoque pas d'hypoglycémie et n'a donc aucun effet sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Par contre, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres agents antidiabétiques (par exemple, sulfonylurée, insuline ou méglitinides).

4.8 Effets Indésirables

Dans les études cliniques contrôlées et après la commercialisation, le type et la gravité des effets indésirables rapportés chez les patients traités par la metformine à libération prolongée étaient similaires à ceux rapportés chez les patients traités par la metformine à libération immédiate.

Les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales et la perte d'appétit sont les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement, qui se résorbent spontanément dans la plupart des cas.

Les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir avec Metformine LP.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : Très fréquent : $>1/10$; fréquent $\geq 1/100$, $<1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$, $<1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$; très rare $<1/10\ 000$.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare :

- Acidose lactique (voir 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- Diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors de l'utilisation de metformine à long terme. Cette étiologie doit être envisagée si un patient présente une anémie mégaloblastique.

Troubles du système nerveux

Fréquent :

AC:CTD

MODULE 1: DOSSIER ADMINISTRATIF

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

- Troubles du goût

Troubles gastro-intestinaux

- *Très fréquent :*

Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. Une augmentation progressive de la dose peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Troubles hépatobiliaires

Très rare

- Des cas isolés des anomalies du bilan hépatique ou hépatite régressant à l'arrêt de la metformine.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rare :

- Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit et urticaire

4.9 Surdosage

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie avec des doses de metformine allant jusqu'à 85 g, bien qu'une acidose lactique soit survenue dans ces situations. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. L'hémodialyse est la méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine.

5. Propriétés Pharmacologiques

5.1 Propriétés Pharmacodynamiques

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

(A10BA02 : Tractus gastro-intestinal et métabolisme)

La metformine est un biguanide possédant des effets anti hyperglycémiant qui abaisse la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et donc ne provoque pas d'hypoglycémie.

Mécanisme d'action

La metformine agit par l'intermédiaire de 3 mécanismes :

- Réduction de la production hépatique de glucose en inhibant la gluconéogenèse et la glycogénolyse
- Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en améliorant l'absorption et l'utilisation du glucose périphérique.
- Et retard de l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur le glycogène synthase.

La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, l'effet majeur de la metformine autre que l'effet sur la glycémie est une stabilisation du poids ou une légère perte de poids.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine à libération immédiate a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à des doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine à libération immédiate réduit le cholestérol total, le cholestérol LDL et les triglycérides. Il n'a pas

été observé d'action similaire avec la formulation à libération prolongée, peut-être en raison de l'administration le soir, et une augmentation des triglycérides peut survenir.

Efficacité clinique :

Réduction du risque ou du retard du diabète sucré de type 2

Le **programme de prévention du diabète (DPP)** constituait un essai clinique multicentrique randomisé et contrôlé chez les adultes, visant à évaluer l'efficacité d'une intervention intensive sur le mode de vie ou de la metformine pour prévenir ou retarder le développement du diabète sucré de type 2. Les patients âgés de ≥ 25 ans, ayant un IMC ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² pour les Asiatiques-Américains), présentant une intolérance au glucose avec une glycémie à jeun comprise entre 95 et 125 mg/dl (ou ≤ 125 mg/dl pour les Amérindiens) ont été inclus. Les patients ont été traités soit par une intervention intensive sur le mode de vie, 2x850 mg de metformine plus un changement de mode de vie standard, soit par un placebo plus un changement de mode de vie standard.

Les valeurs de départ moyennes des participants au DPP (n=3 234 pendant 2,8 ans) pour l'âge étaient de 50,6 $\pm$ 10,7 ans, 106,5 $\pm$ 8,3 mg/dl de glucose plasmatique à jeun, 164,6 $\pm$ 17,0 mg/dl de glucose plasmatique deux heures après une charge de glucose par voie orale, et 34,0 $\pm$ 6,7 kg/m² d'IMC. L'intervention intensive sur le mode de vie ainsi que la metformine ont réduit de manière significative le risque de développer un diabète déclaré par rapport au placebo, respectivement de 58% (IC 95% 48-66%) et 31% (IC 95% 17-43%).

L'intervention sur le mode de vie par rapport à la metformine s'est révélée plus avantageuse chez les personnes âgées.

Les patients bénéficiant le plus du traitement par metformine étaient âgés de moins de 45 ans, avec un IMC égal ou supérieur à 35 kg/m², une valeur initiale de glucose sur 2 heures de 9,6-11,0 mmol/l, une HbA1C initiale égale ou supérieure à 6,0% ou avec des antécédents de diabète gestationnel.

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

Pour prévenir un cas de diabète déclaré au cours des trois années dans l'ensemble de la population du DPP, 6,9 patients ont dû participer au groupe mode de vie intensif et 13,9 au groupe metformine. Dans le groupe metformine, l'atteinte d'une incidence cumulée du diabète égale à 50 % a été retardée d'environ trois ans par rapport au placebo.

L'étude DPPOS (**Diabetes Prevention Program Outcomes Study**) consiste en une étude de suivi à long terme du DPP incluant plus de 87 % de la population initiale du DPP pour un suivi à long terme.

Parmi les participants à l'étude DPPOS (n=2 776), l'incidence cumulée du diabète à la quinzième année est de 62 % dans le groupe placebo, 56 % dans le groupe metformine et 55 % dans le groupe d'intervention intensive sur le mode de vie. Les taux bruts de diabète sont de 7,0, 5,7 et 5,2 cas pour 100 personnes-années chez les participants sous placebo, metformine et mode de vie intensif, respectivement. Les réductions du risque de diabète ont été de 18 % (hazard ratio (HR) 0,82, IC 95 % 0,72-0,93 ; p=0,001) pour le groupe metformine et de 27 % (HR 0,73, IC 95 % 0,65-0,83 ; p<0,0001) pour le groupe intervention intensive sur le mode de vie, par rapport au groupe placebo. Pour un critère d'évaluation microvasculaire global comprenant la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie, le résultat n'était pas significativement différent entre les groupes de traitement, mais parmi les participants qui n'avaient pas développé de diabète au cours de l'étude DPP/DPPOS, la prévalence du critère d'évaluation microvasculaire global était inférieure de 28 % à celle des participants qui avaient développé un diabète (rapport de risque de 0,72, IC à 95 % 0,63-0,83 ; p<0,0001). Aucune donnée comparative prospective de la metformine sur les résultats macrovasculaires chez les patients présentant une intolérance au glucose (IGT) et/ou une altération de la glycémie à jeun (IFG) et/ou une augmentation du HbA_{1c} n'est disponible.

Les facteurs de risque publiés pour le diabète de type 2 comprennent : Origine ethnique asiatique ou noire, âge supérieur à 40 ans, dyslipidémie, hypertension, obésité ou surpoids, âge, antécédents familiaux de diabète au 1er degré, antécédents de diabète sucré gestationnel et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

Il faut tenir compte des directives nationales actuelles sur la définition du prédiabète.

MODULE 1: DOSSIER ADMINISTRATIF**Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)**

Les patients à haut risque doivent être identifiés à l'aide d'un outil d'évaluation des risques validé.

Traitement du diabète sucré de type 2

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a établi le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids traités par metformine à libération immédiate en traitement de première intention après un échec alimentaire. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes les complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 années-patients), $p = 0,0023$ et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfonylurée et insuline (40,1 événements pour 1 000 années-patients), $p = 0,0034$.
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1 000 années-patients, régime seul 12,7 événements pour 1 000 années-patients, $p=0,017$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine, 13,5 événements pour 1 000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1 000 années- patients ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfonylurée et insuline 18,9 événements pour 1 000 années-patients ($p=0,021$) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine, 11 événements pour 1 000 patients-années, régime seul 18 événements pour 1 000 patients-années ($p=0,01$)

Pour la metformine utilisée en traitement de deuxième intention, en association avec un sulfamide hypoglycémiant, le bénéfice sur le plan clinique n'a pas été démontré.

Pour le diabète de type 1, l'association de la metformine avec l'insuline a été utilisé chez certains patients, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été officiellement démontré.

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)**5.2 Propriétés Pharmacocinétiques****Absorption**

L'absorption de la metformine est significativement retardée après une dose orale du comprimé à libération prolongée par rapport au comprimé à libération immédiate avec un $T_{\max}$ à 7 heures (le $T_{\max}$ du comprimé à libération immédiate est de 2,5 heures).

À l'état d'équilibre, comme pour la formulation à libération immédiate, la $C_{\max}$ et l'ASC n'augmentent pas proportionnellement à la dose administrée. L'ASC après une administration orale unique de 2000 mg de comprimés de metformine à libération prolongée est similaire à celle observée après l'administration de 1000 mg de comprimés de metformine à libération immédiate, deux fois par jour.

La variabilité entre les sujets de la $C_{\max}$ et de l'ASC de la metformine à libération prolongée est comparable à celle observée avec les comprimés de metformine à libération immédiate.

L'ASC diminue de 30 % (la $C_{\max}$ et le $T_{\max}$ ne sont pas affectés) lorsque le comprimé à libération prolongée est administré à jeun.

L'absorption moyenne de metformine à partir de la formulation à libération prolongée n'est pratiquement pas modifiée par la composition du repas.

Aucune accumulation n'est observée après l'administration répétée de jusqu'à 2000mg de metformine sous forme de comprimés à libération prolongée.

Une concentration plasmatique maximale moyenne de 1 193 ng/ml est atteinte avec une valeur médiane de 5 heures et une fourchette de 4 à 12 heures, après une administration orale unique de 1 500 mg de Metformine LP 750 mg.

Metformine LP 750 mg s'est révélée bioéquivalente à Metformine LP 500 mg à la dose de 1500 mg en ce qui concerne la $C_{\max}$ et l'ASC chez des sujets sains à jeun et après un repas.

MODULE 1: DOSSIER ADMINISTRATIF**Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)**

Après une administration orale unique d'un comprimé de Metformine LP 1000 mg après un repas, une concentration plasmatique maximale moyenne de 1214 ng/ml est atteinte avec un délai médian de 5 heures (intervalle de 4 à 10 heures).

Metformine LP 1 000 mg s'est révélée bioéquivalente à Metformine LP 500 mg à la dose de 1 000 mg en ce qui concerne la C_{max} et l'ASC chez des sujets sains à jeun et après un repas.

Lorsque le comprimé à libération prolongée de 1000 mg est administré après un repas, l'ASC est augmentée de 77 % (la C_{max} est augmentée de 26 % et le T_{max} est légèrement prolongé d'environ 1 heure).

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine ; la demi-vie d'élimination est donc prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

Caractéristiques dans des groupes de patients spécifiques

Insuffisance rénale

Les données disponibles chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée sont limitées et aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine dans ce sous-groupe par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale n'a pu être faite. Par conséquent, il faut adapter la dose en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

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

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Méthocel, H.P.H.C 15 CPS, CMC sodique, Phosphate de calcium dibasique, Povidone (K-30), Dioxyde de silicium colloïdal, Talc, Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation :

36 mois à compter de la date de fabrication.

6.4 Précautions particulières de conservation

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

Conserver à une température inférieure à 30 °C. Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du récipient

3 plaquettes thermoformées de 10 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune exigence particulière. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MICRO LABS LIMITED

31, Race Course Road

Bangalore 560001

INDE

MICRO LABS LIMITED

92, Sipcot,

Hosur-635126

INDE

8. Numéros d'autorisation de mise sur le marché

01176820176C

AC:CTD

Metformine Chlorhydrate Comprimés à Libération Prolongée 1000 mg (MELMET-1000 SR)

9. Date de première autorisation

07.12.2017

10. Date de mise à jour du texte

Fév. 2023