



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

METCLASS SR-500

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METCLASS SR-500

Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée non enrobé contient ;

Chlorhydrate de metformine USP 500 mg

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés non pelliculés, de forme blanche, biconvexes, en forme de gélule, présentant une ligne de rupture d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du diabète sucré de type 2 chez l'adulte, en particulier chez les patients en surpoids, lorsque la gestion de l'alimentation et l'exercice ne suffisent pas à assurer un contrôle glycémique adéquat. La metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux, ou avec de l'insuline. Une réduction des complications diabétiques a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention après un échec du régime

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Monothérapie et association avec d'autres antidiabétiques oraux

- La dose initiale habituelle est d'un comprimé, 2 ou 3 fois par jour, pendant ou après les repas. Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction des mesures de la glycémie. Une augmentation lente de la dose peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

La dose maximale recommandée de metformine est de 3 g par jour.

- Si le transfert d'un autre agent antidiabétique oral est souhaité: interrompre l'autre agent et initier la metformine à la dose indiquée ci-dessus.

**METCLASS SR-500**

Combinaison avec de l'insuline : La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en association pour obtenir un meilleur contrôle de la glycémie. La metformine est administrée à la dose initiale habituelle d'un comprimé deux à trois fois par jour, tandis que la posologie de l'insuline est ajustée en fonction des mesures de la glycémie. Personnes âgées: en raison du risque de diminution de la fonction rénale chez les sujets âgés, la posologie de metformine doit être ajustée compte tenu de la fonction rénale. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Enfants: En l'absence de données, la metformine ne devrait pas être utilisée chez les enfants.

Mode d'administration

Voie orale

METCLASS SR-500 doit être avalé entier et non écrasé ou mâché.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients.
- Acidocétose diabétique, pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale ou dysfonctionnement rénal (par exemple, taux de créatinine sérique > 135 µmol / L chez les hommes et > 110 µmol / L chez les femmes).
- Affections aiguës pouvant altérer la fonction rénale telles que:
 - déshydratation
 - infection grave
 - choc
 - Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).
- Maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire, telle que:
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire
 - infarctus du myocarde récent
 - choc
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- l'allaitement

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi****Acidose lactique.**

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave (mortalité élevée en l'absence de traitement rapide), pouvant survenir en raison de l'accumulation de metformine. Les cas rapportés d'acidose lactique chez des patients traités par la metformine se sont produits principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite en évaluant également d'autres facteurs de risque associés tels que le diabète mal contrôlé, la cétose, le jeûne prolongé, la consommation excessive d'alcool, l'insuffisance hépatique et toute affection associée à l'hypoxie.

Diagnostic:

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Les résultats de laboratoire de diagnostic sont une diminution du pH sanguin, des taux plasmatiques de lactate supérieurs à 5 mmol / L, ainsi qu'une augmentation du déficit anionique et du rapport lactate / pyruvate. En cas de suspicion d'acidose métabolique, la metformine doit être interrompue et le patient doit être hospitalisé immédiatement (voir rubrique 4.9).

Fonction rénale:

Comme la metformine est excrétée par les reins, les taux sériques de créatinine doivent être déterminés avant le début du traitement et régulièrement par la suite:

- * au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale,
- * au moins deux à quatre fois par an chez les patients présentant des taux de créatinine sérique supérieurs à la normale et chez les sujets âgés.

La diminution de la fonction rénale chez les sujets âgés est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être prises dans les situations où la fonction rénale peut être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou d'un traitement diurétique et de l'initiation d'un traitement par un AINS.

Administration d'agent de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés dans les études radiologiques pouvant entraîner une insuffisance rénale, la metformine doit être interrompue avant ou au moment de l'essai et ne doit être réinstaurée que 48 heures plus tard, et seulement après que la fonction rénale a été réévaluée et trouvée normale.

Chirurgie

Le chlorhydrate de metformine doit être interrompu 48 heures avant une chirurgie élective sous anesthésie générale et ne doit généralement pas être repris avant 48 heures passées.



METCLASS SR-500

-Autres précautions:

- Tous les patients devraient continuer leur régime avec une distribution modérée de l'apport en glucides pendant la journée. Les patients en surpoids devraient continuer leur régime alimentaire avec restriction énergétique.
- Les tests de laboratoire habituels pour la surveillance du diabète doivent être effectués régulièrement.
- La metformine seule ne provoque jamais d'hypoglycémie, bien que la prudence soit recommandée lorsqu'il est utilisé en association avec l'insuline ou les sulfonurées.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation concomitante non recommandée :

De l'alcool

Risque accru d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier dans les cas suivants:

- le jeûne ou la malnutrition
- insuffisance hépatique

Évitez de consommer de l'alcool et des médicaments contenant de l'alcool.

Produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4)

L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, entraînant une accumulation de metformine et risque d'acidose lactique.

La metformine doit être interrompue avant ou au moment du test et ne doit pas être réinstaurée dans les 48 heures qui suivent, et seulement après que la fonction rénale a été réévaluée et jugée normale.

Combinaisons nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (voies systémique et locale), les bêta-2-agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Informer le patient et effectuer une surveillance de la glycémie plus fréquente, en particulier au début du traitement. Si nécessaire, ajustez la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement avec l'autre médicament et à l'arrêt du traitement aussi.

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent diminuer les taux de glucose sanguin. Si nécessaire, ajustez le dosage de l'antidiabétique au cours du traitement avec l'autre et à son arrêt aussi.

**4.6. Fertilité, grossesse et allaitement****Grossesse**

À ce jour, aucune donnée épidémiologique pertinente n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet nocif sur la grossesse, le développement embryonnaire ou foetal, la parturition ou le développement postnatal (voir également rubrique 5.3).

Lorsque la patiente envisage de tomber enceinte et pendant la grossesse, le diabète ne doit pas être traité à la metformine, mais l'insuline doit être utilisée pour maintenir les taux de glucose sanguin aussi proches que possible de la normale afin de réduire le risque de malformations fœtales associé à des taux de glucose sanguin anormaux.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait chez les rates en lactation. Des données similaires ne sont pas disponibles chez l'homme et une décision devrait être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou de la metformine, en tenant compte de l'importance du composé pour la mère.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

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

Cependant, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres agents antidiabétiques (sulfonylurées, insuline, répaglinide).

4.8. Effets indésirables

- Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit (> 10%) sont très fréquents: ils surviennent le plus souvent au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces symptômes gastro-intestinaux, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 doses quotidiennes pendant ou après les repas.
- Une augmentation lente de la dose peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale.
- Le goût métallique (3%) est commun.
- Un érythème léger a été signalé chez certains individus hypersensibles. L'incidence de tels effets est considérée comme très rare (<0,01%).
- Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une diminution des taux sériques a été observée chez les patients traités au long cours par la metformine et ne semble généralement pas avoir de signification clinique (<0,01%).



METCLASS SR-500

- L'acidose lactique (0,03 cas / 1 000 années-patients) est très rare (voir 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

4.9. Surdosage

Aucune hypoglycémie n'a été observée avec des doses de metformine allant jusqu'à 85 g, bien qu'une acidose lactique se soit produite dans de telles circonstances. Un surdosage élevé ou des risques concomitants de metformine peuvent entraîner une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. L'hémodialyse est la méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique: ANTI-DIABÉTIQUES ORAUX

Code ATC: Metformine: A10BA02

La metformine est un biguanide ayant des effets antihyperglycémiant, abaissant la glycémie plasmatique basale et postprandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir via 3 mécanismes:

- (1) réduction de la production de glucose hépatique par inhibition de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse;
- (2) dans le muscle, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en améliorant l'absorption et l'utilisation de glucose périphériques;
- (3) retard de l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs de glucose à membrane (GLUT).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré à des doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées, à moyen et à long terme: la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de triglycérides.

Efficacité clinique: L'étude prospective randomisée (UKPDS) a établi l'avantage à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2.

Analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré:

**METCLASS SR-500**

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe de metformine (29,8 événements / 1 000 années-patients) par rapport au régime seul (43,3 événements / 1 000 années-patients), $p = 0,0023$, et par rapport aux groupes combinés sulfonylurée et insuline monothérapie (40,1 événements / 1 000 années-patient), $p = 0,0034$.

- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète: metformine 7,5 événements / 1 000 années-patients, régime seul 12,7 événements / 1 000 années-patients, $p = 0,017$;

- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale: metformine 13,5 événements / 1000 années-patients par rapport au régime seul 20,6 événements / 1 000 années-patients ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés sulfonylurée et insuline monothérapie 18,9 événements / 1 000 patients- années ($p = 0,021$);

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde: metformine 11 événements sur 1 000 années-patients, régime seul 18 événements / 1 000 années-patients ($p = 0,01$). En ce qui concerne la metformine en seconde intention, en association avec une sulfonylurée, le bénéfice clinique quant au résultat clinique n'a pas été démontré.

Dans le diabète de type 1, l'association de metformine et d'insuline a été utilisée chez des patients sélectionnés, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement établi.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une dose orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine de 500 mg ou de 1 000 mg est d'environ 50 à 60% chez les sujets en bonne santé.

Après une dose orale, la fraction non absorbée récupérée dans les fèces était de 20 à 30%. Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il est supposé que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine n'est pas linéaire.

Aux doses et aux schémas posologiques habituels de la metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures et sont généralement inférieures à 1 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Lors d'essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas dépassé 4 $\mu\text{g} / \text{ml}$, même aux doses maximales.

L'alimentation diminue l'étendue et retarde légèrement l'absorption de la metformine. Après l'administration d'une dose de 1 000 mg, une concentration plasmatique maximale inférieure de 40%, une diminution de 25% de l'ASC (surface sous la courbe) et un allongement du délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale de 35 minutes ont été observés.

La pertinence clinique de ces diminutions est inconnue.



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

METCLASS SR-500

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se répartit dans les érythrocytes.

Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment de distribution secondaire. La moyenne Vd variait entre 63 et 276 L.

Métabolisme

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

Excrétion

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 une dose orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente est d'environ 6,5 heures.

Lorsque la fonction rénale est altérée, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine et donc la demi-vie d'élimination est prolongée, entraînant une augmentation des taux plasmatiques de metformine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie, génotoxicité, potentiel carcinogène, reproduction et toxicité en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. -Liste des excipients

S. No.	Ingrédients	Specification	Qty./Tab (mg)	Function
1.	Éthylcellulose	USP	30.00	Diluant
2.	Éthylcellulose	USP	15.00	Classeur
3.	Alcool isopropylique	USP	Nil	Solvant
4.	Acide stéarique	USP	132.00	Classeur
5.	Talc	USP	5.00	Lubrifiant
6.	Stéarate de magnésium	USP	10.00	Lubrifiant
7.	Dioxyde de silicium colloïdal	USP	8.00	Lubrifiant



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

METCLASS SR-500

6.2. Incompatibilités

Non applicable.

6.3. Durée de conservation

24mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver en dessous de 30 °C, Conserver dans un endroit frais et sec. Protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Style d'emballage : 3x10

10 comprimés sous blister (aluminium/PVC). 3 plaquettes sont emballées dans un carton avec une notice.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune exigence particulière

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Impact Health Care Pvt. Ltd
210, Maharaja Aggarsain Complex,
L.S.C n ° 7, secteur 9 de Rohini, Delhi-110085, Inde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

21.07.2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

METCLASS SR-500

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I