

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VINCCMET 1000 mg, comprimés non enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de metformine 1000 mg

Comprimé non enrobé.

Chaque comprimé contient 106.70 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients à effet notoire, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé non enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

Chez l'adulte, VINCCMET peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, VINCCMET peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par le chlorhydrate de metformine en première intention, après échec du régime alimentaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes:

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux:

La posologie initiale usuelle est de 850 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine 2 à 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas.

Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

La dose maximale recommandée de metformine est 3 grammes par jour, en trois prises distinctes.

Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémisante précédente, et de la substituer par le chlorhydrate de metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

En association avec l'insuline:

Le chlorhydrate de metformine et l'insuline peuvent être associés afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale usuelle est de 850 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine 2 à 3 fois par jour, et l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujet âgé:

Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de chlorhydrate de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire.

Enfants et adolescents:

En monothérapie et en association avec l'insuline:

VINCCMET peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et chez l'adolescent.

La posologie initiale habituelle est de 850 mg ou de 1000 mg de chlorhydrate de metformine une fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas.

Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients.
- Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/mn).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que:

- déshydratation,
- infection grave,
- choc,
- administration intravasculaire de produits de contraste iodés.
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

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 précoce) qui peut survenir en cas d'accumulation de chlorhydrate de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par le chlorhydrate de metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic:

Le risque d'acidose lactique doit être pris en compte en cas de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires avec troubles digestifs de type douleurs abdominales et une asthénie sévère.

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. En cas de suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter le chlorhydrate de metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence.

Fonction rénale:

Dans la mesure où le chlorhydrate de metformine est éliminé par le rein, la créatinine sérique doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement:

- Au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale,

- Au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, une diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Administration de produits de contraste iodés:

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, le chlorhydrate de metformine doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Intervention chirurgicale:

Le chlorhydrate de metformine doit être interrompu 48 heures avant toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 heures après l'intervention ou la reprise de l'alimentation par voie orale, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Enfants et adolescents:

Le diagnostic d'un diabète de type 2 doit être confirmé avant d'initier le traitement par le chlorhydrate de metformine.

Aucun effet du chlorhydrate de metformine sur la croissance et la puberté n'a été détecté au cours des études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais aucune donnée à long terme sur ces points spécifiques n'est disponible. De ce fait, chez les enfants traités, et particulièrement chez les enfants pré-pubères une surveillance attentive des effets du chlorhydrate de metformine sur ces paramètres est recommandée.

Enfants âgés de 10 à 12 ans:

Seulement 15 sujets âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez l'enfant et l'adolescent. Bien que l'efficacité et la tolérance du chlorhydrate de metformine chez ces enfants ne différaient pas de l'efficacité et de la tolérance chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une attention particulière est recommandée lors de la prescription chez un enfant de 10 à 12 ans.

Autres précautions:

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

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

- Le chlorhydrate de metformine administré seul ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'il est utilisé en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémifiants.

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Associations déconseillées

+ Alcool

Risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de:

- jeûne ou dénutrition,
- insuffisance hépatique.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Produits de contraste iodés:

Survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, pouvant entraîner une accumulation de chlorhydrate de metformine et exposer à un risque augmenté d'acidose lactique.

Le chlorhydrate de metformine doit être suspendu avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Les glucocorticoïdes (par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta 2, et les diurétiques ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, adapter la posologie de l'antidiabétique au cours du traitement avec l'autre médicament, et après son arrêt.

Les IEC peuvent entraîner une baisse de la glycémie. C'est pourquoi un ajustement de la dose du chlorhydrate de metformine pourrait être nécessaire pendant et après l'ajout ou l'arrêt de tels médicaments.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

A ce jour il n'existe aucune donnée pertinente de nature épidémiologique. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, le diabète ne doit pas être traité par le chlorhydrate de metformine. En revanche, l'insuline doit être utilisée pour maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de minimiser le risque de malformations fœtales induites par des glycémies anormales.

Allaitement

Chez la rate allaitante, le chlorhydrate de metformine est excrété dans le lait. Des données similaires ne sont pas disponibles chez la femme. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou du traitement par le chlorhydrate de metformine, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

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

Le chlorhydrate de metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie, et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, il convient d'attirer l'attention des patients sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque le chlorhydrate de metformine est utilisé en association avec d'autres antidiabétiques (sulfamides hypoglycémifiants, insuline, repaglinide).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par le chlorhydrate de metformine.

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$)

Rare ($1/10\ 000$, $<1/1\ 000$)

Très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système nerveux

Fréquent: perturbation du goût

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: troubles gastro-intestinaux, notamment 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. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer le chlorhydrate de metformine en deux ou trois prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare: réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare: acidose lactique.

Diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par le chlorhydrate de la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique.

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée: Cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine.

Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité.

4.9 Surdosage

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g bien que dans de telles conditions une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de chlorhydrate de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de chlorhydrate de metformine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antidiabétiques oraux. Biguanides

Code ATC: **A10BA02.**

Le chlorhydrate de metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie.

Le chlorhydrate de metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes:

(1) en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycolyse.

(2) au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.

(3) enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

Le chlorhydrate de metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogènesynthase.

Le chlorhydrate de metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, Le chlorhydrate de metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme: Le chlorhydrate de metformine réduit le cholestérol total, le LDL cholestérol ainsi que les taux de triglycérides.

Efficacité clinique

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez des patients adultes présentant un diabète de type 2.

L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par le chlorhydrate de metformine après échec du régime alimentaire seul a montré:

- Une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe chlorhydrate de metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0034$;
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète: chlorhydrate de metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 12,7 événements pour 1000 années-patients, $p=0,017$;
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale: chlorhydrate de metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime alimentaire seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline 18,9 événements pour 1000 années-patients ($p=0,021$);
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde: chlorhydrate de metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p=0,01$).

Lorsque le chlorhydrate de metformine a été utilisé en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant, le bénéfice clinique n'a pas été démontré.

Dans le diabète de type 1, l'association du chlorhydrate de metformine avec l'insuline a été utilisé chez des patients sélectionnés, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez l'adulte.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration par voie orale de chlorhydrate de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est d'environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption du chlorhydrate de metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption du chlorhydrate de metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de chlorhydrate de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de chlorhydrate de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption du chlorhydrate de metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe), et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique des modifications de ces paramètres reste inconnue.

Distribution

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

Métabolisme

Le chlorhydrate de metformine est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

La clairance rénale du chlorhydrate de metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire du chlorhydrate de metformine. Après une administration 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 réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit donc à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de metformine.

Enfants et adolescents

Etude à dose unique: après une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, le profil pharmacocinétique chez l'enfant était similaire à celui observé chez des adultes sains.

Etude à doses répétées: les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des adolescents, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (AUC 0-t) ont été réduites d'environ 33 % et 40 % respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de toxicité reproductive, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sr. Non.	Excipients	Spéc.	Fonction
1.	Amidon de maïs	BP	Liant
2.	Gélatine	BP	Agent émulsifiant
3.	Méthylhydroxybenzoate de sodium	BP	conservateur
4.	Sodium propyl hydroxy benzoate	BP	Conservateur
5.	Eau purifiée	BP	Solvant
6.	Amidon de maïs (pour pâte)	BP	Liant
7.	Lactose	BP	Remplissage
8.	Polyvinyl Pyrrolidone (PVPK-30)	BP	Liant
9.	Stearate de magnesium	BP	Lubrifiant
10.	Talc purifié	BP	Glissant
11.	Croscarmellose sodique	BP	Désintégrant
12.	Silice colloïdale anhydre	BP	Désintégrant

Excipients à effet notoire : Méthylhydroxybenzoate de sodium, Propylhydroxy benzoate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 Mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 30°C. Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous blister ALU/ALU

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

VINCCENT BIOTECH PVT. LTD,

Plot No. 4 to 6, 1st Floor, Main G T Road,

Dilshad Garden, Delhi-110095 India

FABRICANT

Cooper Pharma Limited

C-3, Industrial Area, Selaqui,

Dehradun-248197 UK India.

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

[à compléter par le Titulaire]

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Aout 2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.