

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Metformin Hydrochloride Extended Release Tablets USP

METLONG-500 (500 mg) and METLONG-DS (1000mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METLONG-500 (metformine) comprimés à libération prolongée, 500 mg, USP

METLONG-DS (metformine) comprimés à libération prolongée, 1000 mg, USP

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

METLONG-500:

Chaque comprimé à libération prolongée contient :

Chlorhydrate de metformine..... 500 mg

METLONG-DS:

Chaque comprimé à libération prolongée contient :

Chlorhydrate de metformine.....1000 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé non enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Réduction du risque ou retard d'apparition du diabète sucré de type 2 chez l'adulte en surpoids, patients avec IGT* et/ou IFG*, et/ou augmentation de l'HbA1C qui sont :
 - À haut risque de développer un diabète de type 2 manifeste (voir rubrique 5.1) et
 - Toujours en progression vers le diabète sucré de type 2 malgré la mise en place de changement de mode de vie pendant 3 à 6 mois

Le traitement par METLONG doit être basé sur un score de risque intégrant des mesures appropriées du contrôle glycémique et incluant des signes de risque cardiovasculaire élevé (voir rubrique 5.1).

Les modifications du mode de vie doivent être poursuivies lorsque la metformine est initiée, à moins que le patient ne soit pas en mesure de le faire pour des raisons médicales.

*IGT : tolérance au glucose altérée ; 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.

METLONG peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG \geq 90 mL/min)

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

La metformine ne doit être envisagée qu'en cas de modifications intensives du mode de vie pendant 3 à 6 mois n'ont pas abouti à un contrôle glycémique adéquat.

- Le traitement doit être initié avec un comprimé de METLONG 500 mg une fois par jour avec le repas du soir.
- Après 10 à 15 jours, un ajustement posologique sur la base des mesures de la glycémie est recommandé (les valeurs OGTT et/ou FPG et/ou HbA1C doivent être dans la plage normale). Une augmentation lente de la dose peut améliorer la tolérance gastro-intestinale. Le maximum de la dose recommandée est de 2000 mg une fois par jour.
- Il est recommandé de surveiller régulièrement (tous les 3 à 6 mois) l'état glycémique (OGTT et/ou valeur FPG et/ou HbA1c) ainsi que les facteurs de risque pour évaluer si le traitement doit être poursuivi, modifié ou interrompu.
- Une décision de réévaluer le traitement est également nécessaire si le patient met en œuvre par la suite des améliorations au régime alimentaire et/ou à l'exercice, ou si des modifications de l'état de santé permettent plus d'interventions sur le mode de vie soient possibles.

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

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg de METLONG 500 mg, 1 fois par jour.
- 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 METLONG 500 mg est de 4 comprimés par jour.
- Les augmentations de dosage doivent être faites par paliers de 500 mg tous les 10-15 jours, jusqu'à un maximum de 2000 mg une fois par jour avec le repas du soir. Si le contrôle glycémique n'est pas atteint sur METLONG 2000 mg une fois par jour, METLON- DS 1000 mg deux fois par jour doit être considéré, les deux doses étant administrées avec de la nourriture. Si le contrôle glycémique n'est toujours pas atteint, les

patients peuvent changer et prendre des comprimés de metformine standard à une dose maximale de 3000 mg par jour.

- Chez les patients déjà traités avec des comprimés de metformine, la dose initiale de METLONG doit être équivalente à la dose quotidienne de comprimés de metformine à libération immédiate. Chez les patients traités avec metformine à une dose supérieure à 2000 mg par jour, le passage à METLONG-DS n'est pas recommandé.
- Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter le traitement précédent et initier METLONG à la dose indiquée ci-dessus.
- Les comprimés de METLONG-DS 1000 mg sont destinés aux patients déjà traités par la metformine comprimés (libération prolongée ou immédiate).
- La dose de METLONG-DS 1000 mg doit être équivalente à la dose quotidienne de metformine comprimés (à libération prolongée ou immédiate), jusqu'à une dose maximale de 1500 mg ou 2000 mg respectivement, donné 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.

La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg par jour, et la dose d'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Pour les patients déjà traités par metformine et insuline en association, la dose de METLONG doit être équivalente à la dose quotidienne de comprimés de metformine jusqu'à un maximum de 1500 mg ou 2000 mg respectivement, administrés avec le repas du soir, tandis que la dose d'insuline est ajustée sur la base des mesures de la glycémie

Sujet âgé

Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Le bénéfice dans la réduction du risque ou le retard de l'apparition du diabète sucré de type 2 n'a pas été établie chez les patients âgés de 75 ans et plus (voir rubrique 5.1) et l'initiation de la metformine est donc déconseillé chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

DFG mL/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30-44	1000 mg	
< 30	-	La metformine est contre-indiquée.

Population pédiatrique

- En l'absence de données disponibles, METLONG ne doit pas être utilisé chez l'enfant.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que:
 - Déshydratation
 - Infection grave
 - Choc.
- Maladie (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée) pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que:
 - Insuffisance cardiaque en décompensation
 - Insuffisance 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, une complication métabolique très rare mais grave survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs 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 suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 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 avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Fonction cardiaque

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée si un contrôle régulier de la fonction cardiaque et rénale est réalisé.

La metformine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

En raison des données limitées d'efficacité thérapeutique dans la réduction du risque ou du retard de type 2 diabète chez les patients de 75 ans et plus, l'initiation à la metformine n'est pas recommandée chez ces patients.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

Intervention chirurgicale

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Population pédiatrique

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

Aucun effet de la 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 de la metformine sur ces paramètres est recommandée.

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 hypocalorique.

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

La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles niveaux de vitamine B12 augmente avec l'augmentation de la dose de metformine, de la durée du traitement et/ou chez les patients avec un facteur de risque connu pour causer une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence de vitamine B12 (telle que l'anémie ou la neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être surveillés. Une surveillance périodique de la vitamine B12 pourrait être nécessaire chez les patients avec un facteur de risque de carence en vitamine B12. Le traitement par la metformine doit être poursuivi aussi longtemps qu'elle est tolérée et non contre-indiquée et un traitement correctif approprié par la vitamine B12 carence fournie conformément aux directives cliniques en vigueur.

La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou avec d'autres antidiabétiques oraux (comme les sulfamides hypoglycémiantes ou les méglitinides). Les coques des comprimés peuvent être présentes dans les selles. Les patients doivent être informés que cela est normal.

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

Associations déconseillées

Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Produits de contraste iodés

La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

· ***Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques)***

Il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement. Ajustez si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.

· ***Les transporteurs de cations organiques (TCO)***

La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2.
La co-administration de metformine avec :

o Les inhibiteurs de TCO1 (comme le vérapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine.

o Les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.

o Les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

o Les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l'ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs / inducteurs des TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'hyperglycémie non contrôlée dans la phase péri-conceptionnelle et pendant la grossesse est associée à un risque accru 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 que possible de la normale tout au long de la grossesse, afin de réduire le risque de résultats indésirables liés à l'hyperglycémie pour la mère et son enfant.

La metformine traverse le placenta avec des niveaux qui peuvent être aussi élevés que les concentrations maternelles.

Une abondance de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 résultats exposés) provenant d'une étude de cohorte basée sur des registres et données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres) n'indique aucun risque accru d'anomalies congénitales ni de toxicité fœtus/néonatale après exposition à la metformine dans la phase péri-conceptionnelle et/ou pendant la grossesse.

Il existe des preuves limitées et non concluantes sur l'effet de la metformine sur le poids à long terme devenir des enfants exposés in utero. La metformine ne semble pas avoir d'effet moteur et social développement jusqu'à l'âge de 4 ans chez les enfants exposés pendant la grossesse bien que les données sur les résultats à long terme sont limités.

Si cliniquement nécessaire, l'utilisation de la metformine peut être envisagée pendant la grossesse et phase péri-conceptionnelle en complément ou en alternative à l'insuline.

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par la metformine mais d'utiliser l'insuline pour maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de réduire les risques de malformations fœtales.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaité. Cependant, les données disponibles étant 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 fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration de doses de metformine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme rapportée à la surface corporelle.

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

La 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 du patient sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (comme les sulfamides hypoglycémiantes, l'insuline, les méglitinides).

4.8. Effets indésirables

Dans les données post-commercialisation et dans les études cliniques contrôlées, la notification des événements indésirables chez les patients traités par METLONG, étaient de nature et de sévérité similaires à celles rapportées chez les patients traités avec Metformine à libération immédiate.

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

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$, $< 1/100$, rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$.

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent :

- Diminution/carence en vitamine B12 (voir rubrique 4.4).

Très rare :

- acidose lactique (voir rubrique 4.4)

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 la metformine en 2 ou 3 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 hépatobiliaires

Très rare :

- cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare :

- réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. Il est demandé aux professionnels de santé de signaler tout effet indésirable suspecté via **pvg@panaceabiotec.com**

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 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 la metformine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidiabétiques oraux, biguanides

Code ATC : A10BA02.

La 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.

Mécanisme d'action

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- En réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse.
- Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- Enfin, en retardant 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 membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine était associée à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la 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 : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides. Une action similaire n'a pas été démontré avec la formulation à libération prolongée, peut-être en raison l'administration du soir et une augmentation des triglycérides peut survenir.

Efficacité et sécurité clinique

Réduction du risque ou retard du diabète sucré de type 2

Le **Programme de Prévention du Diabète (DPP)** était un programme d'essai clinique contrôlé randomisé multicentrique chez l'adulte évaluant l'efficacité d'une intervention intensive sur le mode de vie ou metformine pour prévenir ou retarder le développement du diabète sucré de type 2. Les critères Inclusion étaient un âge ≥ 25 ans, IMC ≥ 24 kg/m² (≥ 22 kg/m² pour les Américains d'origine asiatique), et l'intolérance au glucose plus une glycémie à jeun de 95 à 125 mg/dl (ou ≤ 125 mg/dl pour les Indiens d'Amérique). Les patients ont été soit traités avec une intervention intensive sur le mode de vie, 2 x 850 mg de metformine plus un changement de mode de vie standard, ou placebo plus un changement de mode de vie standard.

Les valeurs moyennes de base des participants au DPP (n = 3 234 pendant 2,8 ans) étaient l'âge $50,6 \pm 10,7$ 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 IMC. Une intervention du mode de vie intensive ainsi que la metformine ont considérablement réduit le risque de développer le diabète par rapport au placebo, 58 % (IC à 95 % 48-66 %) et 31 % (IC à 95 % 17-43 %), respectivement.

L'avantage de l'intervention sur le mode de vie par rapport à la metformine était plus important chez les personnes âgées.

Les patients ayant le plus bénéficié du traitement par la metformine étaient âgés de moins de 45 ans, avec un IMC égal ou supérieur à 35kg/m², une glycémie de base sur 2 h de 9,6 à 11,0 mmol/l, un taux initial d'HbA1C égal ou supérieur à 6,0 % ou ayant des antécédents de diabète gestationnel.

Pour prévenir un cas de diabète manifeste 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 groupe metformine. Le point d'atteindre une incidence cumulée de diabète égale à 50% a été retardée d'environ trois ans dans le groupe metformine par rapport au placebo.

L'étude sur les résultats de l'étude du **programme de prévention du diabète (DPPOS)** est une étude de suivi à long terme du DPP incluant plus de 87 % de la population initiale du DPP pour le suivi à long terme.

Parmi les participants au DPPOS (n=2776), l'incidence cumulée du diabète à l'année 15 est de 62% dans le groupe placebo, 56% dans le groupe metformine et 55% dans le mode de vie intensif groupe d'intervention. Les taux bruts de diabète sont de 7,0, 5,7 et 5,2 cas pour 100 années-personnes parmi les participants au placebo, à la metformine et au mode de vie intensif, respectivement.

Les réductions du risque de diabète étaient de 18 % (risque relatif (RR) 0,82, IC à 95 % 0,72-0,93 ; p=0,001) pour le groupe metformine et 27 % (HR 0,73, IC 95 % 0,65-0,83 ; p<0,0001) pour le groupe d'intervention intensive sur le mode de vie, par rapport au groupe placebo. Pour un paramètre microvasculaire global de la néphropathie, de la rétinopathie et de 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 pendant le DPP/DPPOS, la prévalence du résultat microvasculaire global était de 28 % inférieur à celui de ceux qui avaient développé diabète (risque relatif 0,72, IC à 95 % 0,63-0,83 ; p<0,0001). Les données comparatives prospectives pour la metformine sur les résultats macrovasculaires chez les patients avec IGT et/ou IFG et/ou augmentation de l'HbA1C ne sont pas disponibles.

Les facteurs de risque publiés pour le diabète de type 2 comprennent : l'origine ethnique asiatique ou noire, l'âge au-delà de 40 ans, dyslipidémie, hypertension, obésité ou surpoids, âge, antécédent familial au 1^{er} degré de diabète, antécédents de diabète sucré gestationnel et syndrome des ovaires polykystiques (SOPK).

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

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

Traitement du diabète sucré de type 2

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 la 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 metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients), par rapport au régime 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: metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul 12,7 événements pour 1000 années-patients, $p = 0,017$;

- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale: metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime 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: metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,01$).

Lorsque la metformine a été utilisée 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 de la metformine avec l'insuline a été utilisée chez certains patients, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

À l'état d'équilibre, comme pour la formulation à libération immédiate, la Cmax et l'ASC ne sont pas proportionnellement à la dose administrée. L'ASC après une seule prise orale l'administration de 2000 mg de comprimés de metformine à libération prolongée est similaire à celle obtenue après administration de 1000 mg de comprimés de metformine à libération immédiate b.i.d.

La variabilité intra-individuelle de la Cmax et de l'ASC de la metformine à libération prolongée est comparable à celle observée avec les comprimés de metformine à libération immédiate.

Lorsque le comprimé à libération prolongée est administré à jeun, l'ASC est diminuée de 30 % (la Cmax et la Tmax ne sont pas affectées).

L'absorption moyenne de metformine de la formulation à libération prolongée n'est presque pas modifiée par composition des repas.

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

Suite à une administration orale de 1500 mg de metformine, un pic de concentration plasmatique moyen de 1193 ng/ml est atteinte avec une valeur médiane de 5 heures et une plage de 4 à 12 heures.

Après une administration orale unique à jeun d'un comprimé de METLONG 1000 mg, un pic de concentration plasmatique maximale moyenne de 1214 ng/ml est atteinte avec un temps médian de 5 heures (gamme de 4 à 10 heures).

METLONG DS 1000 mg s'est avéré bioéquivalent à METLONG 500 mg à 1000 mg dose par rapport à la Cmax et à l'ASC chez des sujets sains nourris et à jeun.

Lorsque le comprimé à libération prolongée de 1000 mg est administré à jeun, l'ASC est augmentée de 77 % (Cmax est augmenté de 26 % et Tmax 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 érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation

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 une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire de la 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 à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

Caractéristiques des groupes de patients particuliers

Insuffisance rénale

Les données disponibles chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée étant rares, aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine n'a pu être réalisée dans ce sous-groupe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, l'adaptation posologique devra être effectuée en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance (voir rubrique 4.2).

5.3. 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

METLONG 500 : Cellulose Microcristalline, Carmellose Sodique, Povidone (K-90), de magnésium, Alcoll Cétostéarylique, Hypromellose (100000 mPa.s), Eau purifiée.

METLONG-DS : Cellulose Microcristalline, Carmellose Sodique, Povidone (K-90), Stéarate de magnésium, Silice, Colloidal Anhydride, Hypromellose (100000 mPa.s), Eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

METLONG 500 : Non disponible

METLONG-DS : Non disponible

6.3. Durée de conservation

METLONG 500 : 36 mois

METLONG-DS : 36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C

Protégez de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

METLONG 500 : 10 comprimés emballés dans une plaquette thermoformée et 10 plaquettes de ce type sont emballées dans un carton.

METLONG-DS : 10 comprimés emballés dans une plaquette thermoformée et 10 plaquettes de ce type sont emballées dans un carton.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Panacea Biotec Pharma Limited

B-1Extn./A-27, Mohan Co-op. Indl. Estate,
Mathura Road, New Delhi - 110 044, INDIA

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

METLONG 500 : Sans objet

METLONG-DS : Sans objet

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

METLONG 500 : Sans objet

METLONG-DS : Sans objet

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

May, 2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.