

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-METFORMIN

(chlorhydrate de metformine)

Comprimés de 500 mg et de 850 mg

Norme Teva

Antihyperglycémiant oral

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de révision :
25 juillet 2013

Numéro de contrôle : 165821

PrTEVA-METFORMIN

(chlorhydrate de metformine)

Comprimés de 500 mg et de 850 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihyperglycémiant oral

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant, mais seulement chez l'humain et chez l'animal diabétique, et uniquement en présence de sécrétion d'insuline. La metformine administrée seule aux doses thérapeutiques n'entraîne pas d'hypoglycémie chez l'humain ou chez l'animal non diabétique; un tel effet n'apparaît que lorsque la dose administrée est très proche de la dose létale. La metformine n'exerce aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, mais on a émis l'hypothèse qu'elle puisse accroître le pouvoir d'action de l'insuline, ou encore favoriser les effets de cette hormone sur les sites récepteurs périphériques. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline semble découler d'un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques à la surface des cellules.

La metformine est absorbée relativement lentement, durant une période pouvant atteindre environ 6 heures. Elle est excrétée dans l'urine et sa clairance rénale est élevée (environ 450 mL/min). La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination, durant laquelle est éliminée de 4 % à 5 % de la dose absorbée, est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures. La metformine n'est pas métabolisée. Elle se concentre principalement dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. Sa concentration plasmatique à l'état d'équilibre se situe entre 1 µg/mL et 2 µg/mL. L'emploi concomitant de certains médicaments peut entraîner la potentialisation des effets de la metformine (voir PRÉCAUTIONS).

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de chlorhydrate de metformine à 500 mg — TEVA-METFORMIN et GLUCOPHAGE® — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité à deux traitements comprenant l'administration d'une dose unique.

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		Pourcentage de Glucophage®
	Teva-Metformin (1 x 500 mg)	Glucophage®** (1 x 500 mg)	
ASC _T (ng•h/mL)	3578 3717 (31)	3773 3917 (29)	95,8
ASC _I (ng•h/mL)	4010 4517 (30)	4139 4285 (28)	97,9
C _{max} (ng/mL)	458,6 473,3 (26)	493,4 510,7 (28)	93,6
t _{max} * (h)	4,00 (0,89)	4,38 (1,02)	—
t _{1/2} * (h)	3,60 (0,82)	3,41 (0,67)	—

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont présentés sous forme de moyenne arithmétique (écart-type).

** Glucophage® est fabriqué par les Laboratoires Nordic, Laval (Québec) Canada.

INDICATIONS

Pour la maîtrise de l'hyperglycémie en cas de diabète de la maturité (diabète de type 2) sensible à TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine), stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, lorsqu'on ne peut rétablir l'équilibre glycémique par un régime alimentaire approprié, l'exercice et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie.

L'emploi de TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) peut se révéler utile chez le diabétique obèse.

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète instable ou insulino-dépendant (type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris l'acidocétose diabétique, avec ou sans coma, antécédents d'acidocétose, avec ou sans coma. Les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par administration d'insuline.
- Antécédents d'acidose lactique, sans égard aux facteurs déclenchants.
- Altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatinémie dépassant la limite supérieure de la normale. Néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 µmol/L chez l'homme ou à 124 µmol/L chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance de la créatinine), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie (voir aussi MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

- Insuffisance cardiaque nécessitant un traitement pharmacologique.
- Consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Dysfonction hépatique grave (cet état ayant été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer TEVA-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection).
- Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (il faut interrompre temporairement l'emploi de TEVA-METFORMIN chez le patient qui fait l'objet d'exams radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale) (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, souvent liés à une hyperlactacidémie.
- Présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale, ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire.
- Déshydratation grave.
- Hypersensibilité ou allergie connues au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients non médicinaux.
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant un traitement par ce médicament; cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients qui reçoivent de la metformine, la fréquence rapportée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, y compris la néphropathie et l'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles

médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les personnes âgées, la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Il ne faut pas entreprendre un traitement par TEVA-METFORMIN chez les patients de 80 ans ou plus, sauf si les valeurs de la clairance de la créatinine démontrent que la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit de la metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de TEVA-METFORMIN en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la sepsie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer TEVA-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit TEVA-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool, ponctuelle ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués et avant toute intervention chirurgicale (voir PRÉCAUTIONS). Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, des myalgies, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies résistants aux médicaments. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient devrait être averti qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration TEVA-METFORMIN jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose de TEVA-METFORMIN administrée, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois la glycémie du patient équilibrée. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. Chez le patient qui prend TEVA-METFORMIN, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, notamment au mauvais équilibre du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relativement au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. En cas d'acidose lactique, il faut interrompre immédiatement l'emploi de TEVA-METFORMIN et appliquer rapidement les mesures de soutien générales. Comme le chlorhydrate de metformine se prête à la dialyse (le taux d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de

corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée. Cette démarche permet souvent de faire rétrocéder les symptômes et d'obtenir un rétablissement rapide (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS).

En cas d'acidose, l'administration de TEVA-METFORMIN doit être interrompue immédiatement, peu importe le type d'acidose.

Augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire

L'administration d'antidiabétiques oraux a été associée à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire par rapport à la diétothérapie seule ou avec insuline. Cette mise en garde s'appuie sur l'étude du *University Group Diabetes Program* (UGDP), un essai clinique prospectif à long terme conçu pour évaluer l'efficacité des hypoglycémifiants pour prévenir ou retarder les complications vasculaires chez les patients souffrant de diabète non insulino-dépendant. Cette étude comprenait 1027 patients répartis aléatoirement dans cinq groupes de traitement.

L'étude de l'UDGP a rapporté que le taux de mortalité cardiovasculaire des patients ayant été traités pendant 5 à 8 ans par diétothérapie plus une dose fixe de tolbutamide (1,5 g par jour) ou de phenformine (100 mg par jour) était environ 2,5 fois plus élevé que celui observé chez les patients sous diétothérapie seule, constatation qui a mené à l'abandon de ces deux traitements dans l'étude. Non seulement la mortalité totale a-t-elle augmenté dans le groupe sous tolbutamide et dans le groupe sous phenformine, mais dans ce dernier, la hausse était en outre statistiquement significative. Malgré la controverse entourant l'interprétation de ces résultats, les observations de cette étude fournissent une base appropriée pour cette mise en garde. Les patients doivent être informés des avantages et des risques de TEVA-METFORMIN et des autres possibilités de traitement.

Bien que cette étude n'ait employé qu'une seule sulfonylurée (le tolbutamide) et qu'un seul biguanide (la phenformine), il est prudent, du point de vue de l'innocuité, de considérer que cette mise en garde peut aussi s'appliquer aux autres antidiabétiques apparentés, vu la ressemblance entre le mode d'action et la structure chimique des agents de chacune de ces catégories.

L'emploi de TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) ne prévient pas l'apparition des complications particulières du diabète.

TEVA-METFORMIN doit être employé en concomitance avec un régime alimentaire approprié, et non à la place d'un tel régime.

Il faut s'assurer de ne pas prescrire TEVA-METFORMIN en présence d'une contre-indication.

Il faut cesser d'administrer TEVA-METFORMIN en présence d'une affection intercurrente aiguë, par exemple : une dysfonction hépatique cliniquement significative, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou toute autre affection compliquée d'hypoxémie.

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et scintigraphie ou tomodensitométrie) :

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et a été liée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient TEVA-METFORMIN (voir CONTRE-INDICATIONS). Par conséquent, on doit interrompre l'administration de TEVA-METFORMIN au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, et ne reprendre le traitement antidiabétique qu'après avoir réévalué la fonction rénale et déterminé que celle-ci est normale.

PRÉCAUTIONS

Sélection et suivi des patients

Il est important de bien choisir les patients à qui on administre TEVA-METFORMIN. Il faut porter une attention stricte au régime alimentaire, et la posologie du médicament doit être ajustée avec soin. Les patients qui reçoivent TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) en concomitance avec une sulfonylurée doivent connaître les réactions hypoglycémiques et savoir quoi faire le cas échéant. Des examens de suivi réguliers sont nécessaires pendant toute la durée du traitement (voir MISES EN GARDE).

En présence de vomissements, il faut interrompre le traitement, éliminer la possibilité d'acidose lactique, puis reprendre le traitement avec prudence (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Il importe d'accorder une attention particulière aux complications précoces et tardives du diabète. Il est conseillé de procéder périodiquement à des explorations cardiovasculaires, ophtalmiques, hématologiques, hépatiques et rénales (voir MISES EN GARDE).

Surveillance de la fonction rénale

Une partie substantielle de TEVA-METFORMIN étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de dysfonctionnement rénal. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de la normale pondérée en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir TEVA-METFORMIN. Chez le patient âgé, il faut régler soigneusement la posologie afin d'établir la dose minimale permettant d'obtenir l'équilibre glycémique souhaité, car le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale du patient âgé qui reçoit TEVA-METFORMIN et, de façon générale, éviter d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique maximale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il faut s'assurer que la fonction rénale du patient est normale avant le début du traitement par TEVA-METFORMIN, puis tous les 6 mois par la suite.

Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'une atteinte rénale, et le traitement doit être interrompu en présence de signes d'une telle atteinte.

Emploi concomitant de médicaments pouvant perturber la fonction rénale ou l'élimination de la metformine :

L'emploi concomitant de médicaments pouvant diminuer la fonction rénale, entraîner une altération notable des paramètres hémodynamiques ou encore nuire à l'élimination de TEVA-METFORMIN, tels les agents cationiques, qui sont excrétés par sécrétion tubulaire (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), doit se faire avec prudence.

États hypoxiques

Le collapsus cardiovasculaire (choc), toutes causes confondues, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été liés à l'acidose lactique et peuvent entraîner une azotémie prérénale. En présence de tels états, il faut cesser immédiatement l'administration de TEVA-METFORMIN.

Interventions chirurgicales

Le traitement par TEVA-METFORMIN doit être temporairement interrompu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre l'emploi de TEVA-METFORMIN 2 jours avant l'intervention chirurgicale, puis le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le fonctionnement normal de ses reins a été confirmé.

Consommation d'alcool

Il faut conseiller au patient qui prend TEVA-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool, ponctuelle ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate.

Altération de la fonction hépatique

Comme le dysfonctionnement hépatique a été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer TEVA-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Taux de vitamine B₁₂

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de ces substances est conseillé, au moins tous les 1 à 2 ans, chez le patient qui reçoit un traitement de longue durée par TEVA-METFORMIN.

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 28 semaines, on a observé une diminution sous la normale du taux de vitamine B₁₂ sérique, sans aucune autre manifestation clinique, chez environ 7 % des participants sous chlorhydrate de metformine qui présentaient auparavant un taux normal. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble être rapidement réversible à l'arrêt du traitement par le

chlorhydrate de metformine ou par suite de la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend TEVA-METFORMIN (voir ÉPREUVES DE LABORATOIRE). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal l'une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale.

Modification de l'état clinique du patient dont le diabète était auparavant équilibré

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré grâce à la prise de TEVA-METFORMIN, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes, des cétones et de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de TEVA-METFORMIN immédiatement et appliquer les mesures de soutien appropriées (voir MISES EN GARDE).

Hypoglycémie

On n'observe pas d'hypoglycémie chez les patients qui prennent uniquement TEVA-METFORMIN dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport calorique est insuffisant, si le patient fournit des efforts intenses sans augmenter son apport calorique ou s'il prend simultanément un autre agent antidiabétique (comme une sulfonylurée) ou de l'éthanol.

Le patient âgé, affaibli ou mal nourri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémisants. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez les personnes âgées et chez celles qui prennent des bêtabloquants.

Perte de l'équilibre glycémique

Une perte temporaire de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, une blessure, une infection ou une intervention chirurgicale chez le patient dont le diabète était équilibré par un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut se révéler nécessaire d'interrompre la prise de TEVA-METFORMIN pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra reprendre le traitement par TEVA-METFORMIN une fois que l'épisode aigu est terminé.

La capacité des antidiabétiques oraux de ramener la glycémie au taux cible diminue chez de nombreux patients après une certaine période. Ce phénomène, qui peut être attribuable à l'évolution de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la sensibilité au médicament, est appelé échec secondaire et diffère de l'échec primaire, qui est dû à l'inefficacité du traitement initial. Un patient chez qui l'administration de TEVA-METFORMIN ou d'une sulfonylurée en monothérapie se solde par un échec secondaire peut répondre à l'administration combinée de ces deux agents. Par contre, en cas d'échec secondaire au traitement par TEVA-METFORMIN

(chlorhydrate de metformine) combiné à une sulfonyurée, il peut s'avérer nécessaire d'amorcer un traitement par l'insuline.

Épreuves de laboratoire

La réponse à tout traitement antidiabétique devrait faire l'objet d'une surveillance assurée par le dosage périodique de la glycémie à jeun et par la détermination de la concentration en hémoglobine glycosylée, le but visé consistant à ramener les valeurs de ces paramètres dans les limites de la normale. Pendant l'ajustement posologique initial, on peut se fonder sur la glycémie à jeun pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, il faudrait surveiller tant la glycémie que la concentration en hémoglobine glycosylée. Cette dernière mesure peut être particulièrement utile à l'évaluation de l'équilibre du diabète sur une longue période (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, hémocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins 1 fois par année. L'anémie mégalo-blastique est rarement liée au traitement par TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine), mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Grossesse et allaitement

L'innocuité de la metformine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle), la metformine n'a aucun effet tératogène sur les petits de la rate et de la lapine. La détermination des concentrations fœtales de metformine a permis de constater que la barrière placentaire ne s'oppose que partiellement au passage de ce produit. Étant donné que les résultats des études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, les avantages de l'emploi de la metformine chez la femme enceinte doivent être mis en balance avec les risques.

Des données récentes incitent à penser que le déséquilibre de la glycémie gestationnelle est lié à une plus grande fréquence d'anomalies congénitales; les spécialistes s'entendent donc pour dire que l'on devrait recourir à l'insulinothérapie pendant la grossesse, afin de maintenir la glycémie le plus près possible de la normale.

Allaitement

Les résultats d'études ayant porté sur l'emploi de la metformine chez la rate en lactation indiquent que ce produit est excrété dans le lait en concentration comparable à la concentration plasmatique de metformine. Aucune étude semblable n'a été effectuée chez la mère qui allaite, mais il convient d'employer la metformine avec prudence chez ces patientes et de prendre en considération l'importance du traitement pour la mère avant de décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la metformine n'ont pas été établies chez l'enfant.

Personnes âgées

Les essais cliniques comparatifs ayant porté sur l'emploi du chlorhydrate de metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune, bien que les comptes rendus d'autres essais cliniques ne fassent état d'aucune différence à cet égard. On sait que TEVA-METFORMIN est excrété en grande partie par le rein; par conséquent, il ne faut utiliser ce produit que chez le patient dont la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'effet indésirable grave est plus grand en présence d'atteinte rénale (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE). Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer TEVA-METFORMIN avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il importe de déterminer soigneusement la posologie en se fondant sur la surveillance régulière et attentive de la fonction rénale. De façon générale, il faut éviter d'augmenter la dose de TEVA-METFORMIN jusqu'à la dose thérapeutique maximale chez les personnes âgées.

Interactions médicamenteuses

L'emploi de certains médicaments, particulièrement les sulfonylurées, peut potentialiser les effets de TEVA-METFORMIN. L'administration simultanée de ces deux types de médicament peut occasionner une réaction hypoglycémique, surtout chez le patient qui prend d'autres médicaments ayant le pouvoir de potentialiser les effets des sulfonylurées, par exemple les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol.

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, les caractéristiques pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérées par la prise simultanée de metformine par le volontaire sain.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable. Par conséquent, la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, est moins grande que dans le cas des sulfonylurées, qui se lient fortement à ces protéines.

Glyburide

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des patients atteints de diabète non insulino-dépendant, l'emploi concomitant de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie de la metformine. On a cependant observé une diminution hautement variable de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de glyburide en fonction du temps (ASC) et de la concentration maximale (C_{\max}) de cette substance. Étant donné que l'étude comportait l'administration de doses uniques et compte tenu de l'absence de corrélation entre la concentration sanguine de glyburide et les effets pharmacodynamiques de ce produit, la portée clinique de l'interaction observée n'est pas connue.

Furosémide

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide s'est traduit par des modifications des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{\max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit modifiée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{\max} et de l'ASC habituellement observées après l'administration de furosémide seul, tandis que la demi-vie de ce produit a diminué de 32 % sans que l'élimination rénale du furosémide ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée sur l'interaction de la metformine et du furosémide lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance sur une longue période.

Nifédipine

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des augmentations respectives de 20 % et de 9 % de la C_{\max} plasmatique de metformine et de l'ASC ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le délai d'obtention de la C_{\max} (t_{\max}) et la demi-vie de ce produit ne soient altérés. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. L'emploi de la metformine n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Agents cationiques

En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès aux systèmes de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale a été observée chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces deux agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales de metformine dans le plasma et dans le sang entier ainsi qu'une augmentation de 40 % de l'ASC relative à la concentration de metformine dans le plasma et dans le sang entier ont été observées. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'ajuster avec soin la dose de TEVA-METFORMIN ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par sécrétion tubulaire rénale.

Autres médicaments

D'autres médicaments tendent à accroître la glycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénothiazine, les produits employés

dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques et l'isoniazide. Afin de préserver l'équilibre glycémique, il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents en concomitance avec TEVA-METFORMIN.

On a fait état d'une augmentation de 20 % du taux d'élimination de la phenprocoumone, un anticoagulant, quand cet agent est administré en concomitance avec TEVA-METFORMIN. Par conséquent, les personnes qui prennent de la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamin K doivent faire l'objet d'une surveillance étroite si elles prennent également de la metformine. Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par TEVA-METFORMIN peut en outre provoquer un allongement important du temps de Quick, ce qui augmente le risque d'hémorragie.

REMARQUE : L'emploi de la metformine conformément aux indications n'a été associé à aucun cas d'acidose lactique au Canada. La fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) chez les personnes qui reçoivent de la metformine. Il faut interrompre immédiatement l'administration de TEVA-METFORMIN en présence d'une acidose.

Le médecin doit apprendre au patient à reconnaître les symptômes pouvant témoigner de l'installation d'une acidose lactique (voir MISES EN GARDE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Acidose lactique : Voir les sections MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE.

Effets gastro-intestinaux

Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent liés à l'emploi de TEVA-METFORMIN et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec le temps. Parfois, une diminution temporaire de la dose peut se révéler utile pour les atténuer.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de prendre TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) à l'heure des repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Étant donné que la diarrhée et les vomissements peuvent être une cause de déshydratation et d'azotémie prérénale s'ils sont importants, il faut suspendre temporairement l'emploi de TEVA-METFORMIN en présence de tels symptômes.

Chez les patients dont le diabète est équilibré grâce à la prise de TEVA-METFORMIN, la survenue de symptômes gastro-intestinaux vagues ne devrait pas être imputée au traitement antidiabétique, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue.

Sens

Environ 3 % des patients risquent de se plaindre d'un goût métallique déplaisant au début du traitement par TEVA-METFORMIN, mais cet effet disparaît généralement spontanément.

Réactions cutanées

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs, la fréquence d'éruption cutanée ou de dermatite était comparable à celle observée avec un placebo lorsque la metformine était prise seule, et à celle obtenue avec une sulfonylurée lorsque la metformine était prise en association avec une sulfonylurée.

Hématologie

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B₁₂ a baissé sous la normale sans entraîner de symptômes chez environ 9 % des patients qui avaient reçu la metformine seule et chez 6 % de ceux qui avaient reçu l'association metformine-sulfonylurée, sans que la concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement cinq cas d'anémie mégalo-blastique ont été signalés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), tandis que la fréquence de neuropathie n'a pas augmenté. Par conséquent, il faut surveiller adéquatement les taux sériques de vitamine B₁₂ durant le traitement, ou envisager l'administration périodique d'un supplément de vitamine B₁₂ par voie parentérale (voir également PRÉCAUTIONS).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les données sur le traitement du surdosage massif par la metformine sont très limitées. On pourrait dans un tel cas s'attendre à des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : troubles épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut exclure la possibilité d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement et l'administration de mesures de soutien appropriées.

Aucune hypoglycémie n'a été observée lors de surdosages, même avec l'ingestion de 85 grammes de metformine, mais une acidose lactique a été observée dans de telles circonstances (voir MISES EN GARDE). La metformine se prête à la dialyse, sa clairance pouvant atteindre 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. Par conséquent, l'hémodialyse peut être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Chez les patients diabétiques, on doit déterminer au cas pas cas la dose minimale permettant de réduire la glycémie adéquatement.

Si, lors d'un essai initial, la dose maximale recommandée n'arrive pas à réduire la glycémie de manière appropriée, l'administration du médicament doit être interrompue. Il est possible que l'état du patient se détériore durant le traitement du diabète. On recommande donc de vérifier dans quelle mesure le médicament contribue à réduire la glycémie en interrompant le traitement deux fois l'an ou au moins une fois par année tout en surveillant de près le patient. Si le médicament ne s'avère pas manifestement nécessaire, son administration ne doit pas être reprise. Chez certains diabétiques, il peut suffire d'administrer le médicament durant une courte période seulement, lors de perturbations temporaires de la maîtrise de la glycémie.

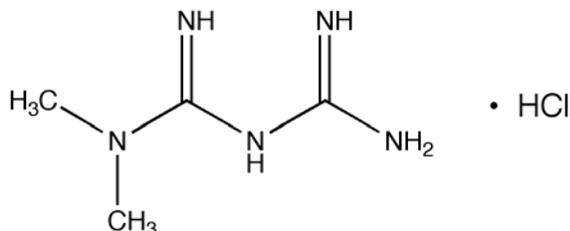
La dose habituelle est de 500 mg trois ou quatre fois par jour, ou de 850 mg deux ou trois fois par jour. La dose maximale ne devrait pas dépasser 2,55 grammes par jour. Afin de réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements, on recommande, si possible, d'administrer TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) avec des aliments.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : Chlorhydrate de metformine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide

Formule développée :



Formule moléculaire : C₄H₁₁N₅ • HCl

Masse moléculaire : 165,63

Aspect physique : Le chlorhydrate de metformine se présente sous forme de poudre cristalline blanche.

Solubilité : Le chlorhydrate de metformine est soluble dans l'eau et dans l'alcool éthylique à 95 %. Il est presque insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

Point de fusion : 225 °C

COMPOSITION

TEVA-METFORMIN à 500 mg : Un comprimé contient 500 mg de chlorhydrate de metformine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, Opadry Y-1-7000H blanc (dioxyde de titane, hypromellose et macrogol), silice colloïdale et stéarate de magnésium.

TEVA-METFORMIN à 850 mg : Un comprimé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Conserver les bandelettes de doses unitaires à l'abri de l'humidité élevée, entre 15 °C et 25 °C.

PRÉSENTATION

TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) à 500 mg : Comprimés pelliculés biconvexes à bord biseauté de forme ronde et de couleur blanche à blanc cassé portant le nombre 500 gravé d'un côté, et de l'autre, deux N modifiés séparés par une rainure. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

TEVA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) à 850 mg : Comprimés biconvexes blancs de forme ovale, portant un N modifié gravé d'un côté, et de l'autre, le nombre 850. Flacons de 100, de 500 et de 1000 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

La metformine est absorbée relativement lentement, durant une période pouvant atteindre environ 6 heures.

Les résultats d'études menées chez des animaux avec de la metformine marquée au ^{14}C ont permis de constater que la metformine ne se concentrait pas dans les cellules hépatiques et qu'elle n'était pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

On a montré que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 g de ce médicament demeurait inférieure à 10 $\mu\text{g/mL}$, même à la concentration plasmatique maximale, obtenue 2 heures après l'absorption. Les analyses effectuées ont permis de constater que la metformine n'exerçait aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque la dose administrée est très proche de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie d'une espèce animale à l'autre. Les animaux atteints de diabète provoqué expérimentalement sont nettement plus sensibles à la metformine, à condition qu'il y ait toujours sécrétion d'insuline.

L'action antihyperglycémiant de la metformine s'exerce probablement par l'intermédiaire de l'insuline : l'emploi de la metformine se traduit par l'amélioration du coefficient K d'assimilation du glucose, de même que du coefficient d'efficacité insulinique.

Certains résultats semblent indiquer que, chez le diabétique obèse atteint d'hyperinsulinémie, la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline en même temps qu'elle normalise la glycémie.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'a que peu d'effet sur les réserves hépatiques de glycogène. L'emploi de doses faibles ou modérées n'entraîne aucune modification de ces réserves, alors que celui de doses élevées se rapprochant de la dose létale occasionne une diminution de ces réserves, qui précède la chute de la glycémie. Cette réaction constitue un

mécanisme de défense par lequel l'organisme tend à mobiliser ses réserves, afin de combattre l'hypoglycémie.

Chez l'animal diabétique dont les réserves de glycogène hépatique sont faibles, l'effet contraire se produit, et la metformine entraîne un accroissement des réserves de glycogène. *In vitro*, la metformine augmente l'utilisation musculaire du glucose dans des fragments de muscle isolé placés dans un appareil de Warburg. Ce processus suit une voie aérobie. En effet, contrairement au phénylbiguanide, la metformine ne semble pas bloquer la respiration cellulaire ou entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, même en concentrations élevées.

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par le rein, sous forme inchangée.

La clairance rénale de la metformine de 450 mL/min semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament dans l'organisme.

Aucun métabolite de la metformine n'a été identifié, ni par radiomarquage, ni par réaction chimique.

La radiochromatographie d'échantillons urinaires donne toujours une tache unique dont le Rf correspond à celui de la metformine pure. L'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun signe d'accumulation.

On a noté, chez certains animaux, une inhibition de la néoglycogénèse après stimulation de celle-ci par le jeûne ou encore par l'administration de cortisol, d'alcool ou d'autres substrats tels que l'alanine, le lactate ou le pyruvate. Cependant, cet effet variait selon le type de biguanide et la dose administrée, l'état nutritionnel de l'espèce animale étudiée et le modèle expérimental utilisé.

Cette inhibition de la néoglycogénèse n'est observée qu'en présence d'insuline et ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

Chez l'humain et chez l'animal placés dans certaines conditions expérimentales, une inhibition de l'absorption intestinale des glucides consécutive à l'administration de biguanides a été observée; cette inhibition n'était pas liée à un phénomène de malabsorption. Une étude, entre autres, a permis de constater un allongement de 20 % du temps d'absorption du galactose chez des humains ayant reçu de la metformine. Une autre étude, toujours réalisée chez l'homme, n'a toutefois pas permis d'étayer ces résultats.

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets des biguanides sur le métabolisme s'exercent par l'intermédiaire d'un seul mécanisme, soit l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A.

L'inhibition de la lipogénèse stimulée par l'insuline, un effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Cet

effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez le diabétique obèse qui reçoit un biguanide.

TOXICOLOGIE

1. Toxicité chez l'animal

Toxicité aiguë (DL₅₀)

Animal	Voie sous-cutanée (mg/kg)	Voie orale (mg/kg)
Souris	225	3500
Poulet	150	
Rat	300	1000
Lapin	150	350
Cobaye	150	500

Toxicité chronique

A) L'administration de metformine n'a occasionné aucun effet toxique organique aux doses suivantes :

Rats	125 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Lapins	100 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Chiens	50 mg/kg	par voie sous-cutanée pendant 2 ans

On n'a constaté aucun effet toxique organique à court ou à long terme chez les espèces animales étudiées.

B) Des chercheurs ont étudié durant 9 mois les effets de la metformine chez 80 rats, mâles et femelles, répartis en quatre groupes traités aux doses suivantes :

1 ^{er} groupe	groupe témoin
2 ^e groupe	150 mg/kg par voie orale
3 ^e groupe	300 mg/kg par voie orale
4 ^e groupe	300 mg/kg par voie orale, accroissement de la dose quotidienne de 100 mg/kg tous les 15 jours.

Les chercheurs ont pu constater que la metformine était très bien tolérée par les rats, même à de très fortes doses. Ils n'ont observé aucune lésion attribuable au médicament.

C) Une étude sur la toxicité chronique d'une durée de 9 mois a été menée chez 16 chiens beagle, malgré l'intolérance complète avérée de cette espèce de chien aux hypoglycémiantes administrés par voie orale. Des troubles trophiques et neurologiques

accompagnés de cachexie ont rapidement entraîné la mort des chiens. Au cours des périodes d'administration de la metformine, les résultats des analyses de laboratoire étaient normaux. Les concentrations d'enzymes étaient quelque peu élevées, mais il est difficile de leur attribuer une portée pathologique, étant donné que les valeurs obtenues pour le groupe témoin étaient du même ordre.

Les examens anatomopathologiques ont révélé une dénutrition extrême chez tous les animaux traités par la metformine. On a constaté une atrophie tissulaire très prononcée dans tous les organes, surtout en ce qui a trait au tissu adipeux. La cachexie semble avoir causé la mort dans tous les cas.

2. Toxicité chez l'humain

Aucun effet indésirable sur la fonction hépatique ou rénale, sur le système hématopoïétique ou sur les vaisseaux sanguins n'a été rapporté chez l'humain à la suite de l'administration de metformine.

La fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) chez les personnes qui reçoivent de la metformine.

L'administration successive de phenformine et de metformine a permis de mettre au jour une différence fondamentale entre ces deux biguanides quant à leur effet sur la lactacidémie. Dans certains cas, une hyperlactacidémie est survenue après l'administration de phenformine chez des patients dont la lactacidémie était demeurée normale au cours d'un traitement par la metformine. Dans d'autres cas, l'hyperlactacidémie observée pendant un traitement par la phenformine a régressé lorsqu'on a remplacé ce médicament par la metformine. La prise de metformine peut elle aussi provoquer une hausse de la lactacidémie, mais cette hausse sera moins significative sur le plan clinique que celle entraînée par l'emploi de phenformine.

3. Effets tératogènes

Des études de tératologie ont été menées chez des rates albinos, qu'on avait réparties en trois groupes. On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés.

Les taux de décès étaient à peu près les mêmes pour les deux groupes ayant reçu de la metformine et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les deux groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de dix ratons vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans le groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des ratons nés de mères traitées par la metformine était en outre inférieur au poids des ratons issus du groupe témoin.

Les différences observées n'étaient pas significatives sur le plan statistique. Il n'y avait aucune différence entre les groupes quant à la mortalité. Le nombre de décès survenus après la naissance était légèrement plus élevé dans les groupes traités par la metformine que dans le groupe témoin, mais la mortalité moyenne ne différait pas de façon significative entre ces groupes ($p < 0,05$).

BIBLIOGRAPHIE

- Alberti, K.G.M. *et al*: Lactic Acidosis, The Lancet, July 2,25-29, 1977.
- Beckmann, R.: Résorbtion, distribution dans l'organisme et élimination de la metformine. Diabétologia, 5:318-324, 1969.
- Benoit, R. *et al*: Acidose lactique et phenformine. L'Union Médicale du Canada, 105:1810-1814, 1976.
- Berger, *Wet al*: Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides. Jour. Diab. Hôtel-Dieu Paris, 239-258, 1975.
- Bermond, P.: The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on this parameter. Xième Congrès Fédération Int. Diabétologie, Stockholm, 1967. Ed. Excerpta Medica F. Amsterdam, 1968.
- Biron, P.: Metformin monitoring. C.M.A.J., 123:11-12, 1980.
- Bouaziz, Pl.: Apport à l'étude de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sous thérapie diabétique. Thèse de doctorat en Médecine, Paris, 1966.
- Cohen, R.D.: The relative risks of different biguanides in the causation of lactic acidosis. Research and Clinical Forums, 1:(4) 125-134, 1979.
- Cohen, Y. *et al*: Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N.N. Diméthylbiguanide, marqué au C¹⁴ Thérapie 109-120, 1961.
- Cohen, Y. *et al*: Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral marqué au C¹⁴, le N.N. Diméthylbiguanide, après administrations répétées. Thérapie XXIII, 1185-1191, 1968.
- Daubresse, J.C. *et al*: Acidose lactique et thérapeutique par biguanides. Méd. et Hyg.

1168, 1975.

- Debry, G. *et al*: Étude du mode d'excrétion du N.N.Diméthylbiguanide chez le diabétique adulte. *Thérapie*, XX: 351-358, 1963.
- Derot, M. *et al*: Retrospective study of the cardiovascular fate of 190 patients treated for 5 year or more with biguanides alone. Abstracts, 11th Annual Meeting, Munich Sept., 1975.
- Duval, D.: Contribution à l'étude de l'action hypoglycémiant des biguanides. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1960.
- Duwoos, H. *et al*: Hyperlactacidémie réversible induite par la phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires. *Presse Méd.* 78: 23-26, 1970.
- Hermann, L.S.: Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabète et Métabolisme*, 3:233-245, 1979.
- Hermann, L.S.: Metabolic effects of Metformin in relation to clinical effects and side effects in Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium, series published by the Royal Society of Medicine, 48:17-43, 1981.
- Holle, A. *et al*: Biguanide treatment increases the number of insulin receptor sites on human erythrocytes. *The New Engl. J. Med.* 305:10, 563-566, 1981.
- Hunt, J. A. *et al*: The use of phenformin and metformin. Letter to the Editor, *C.M.A.J.*, 117:(5)429-430, 1977.
- Irsigler, K.: Glucoseutilisation and Plasmaliporide bei adiposen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanide (GLUCOPHAGE®). *wiener med. Wsch.* 119:191-194, 1969.

- Isnard, F. *et al*: Acidose lactique et biguanides. État actuel de la question en France. Journées Annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 362-375, 1977.
- Joncas, F: Evaluation clinique de GLUCOPHAGE[®] pour le traitement du diabète de l'adulte. Hôpital Maisonneuve, Montréal. L'Union Médicale du Canada, Jan. Issue, 1972.
- Laurendeau, Ed. *et al*: Traitement du diabète sucré chez des patients âgés, hospitalisés avec le N.N. Diméthylbiguanide (GLUCOPHAGE[®]). Hôpital Notre-Dame de la Merci. Montréal, 1970. Ref Lab. Franca (non publié).
- Lefebvre, P. *et al*: Le mécanisme d'action des biguanides. Biguanides et sécrétion insulinique. Congrès International de Diabétologie de Rémini, 1968.
- Mainguet, P. *et al*: Le diabète, 20:(1)39, 1972.
- McKlish, A. Toxicité du N.N. Diméthylbiguanide chez le chien Beagle. Centre de recherches Laval, Québec (1970). Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
- Meyer, F. *et al*: Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanide hypoglycémiantes. Journée annuelle de diabétologie de l'hôtel-Dieu, 341-347, 1967.
- Pelletier, G. *et al*: Étude de toxicité chronique de N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de recherche Laval, Québec. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publiée).
- Pelletier, G. *et al*: Étude tératologique avec le N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publiée) 1970.
- Pignard, P.: Dosage spectrotométrique du N.N. Diméthylbiguanide dans le sang et l'urine. Annales de Biologie Clinique. 20:225-233, 1962.

- Sterne, J.: Oral Hypoglycemic agents. *Medicinal Chemistry*, 9(5):193-294, 1969.

- Sterne, J.M. *et al*: Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 14:41-56, 1977.

- Sterne, J.: Pharmacology and mechanism of action of the antidiabetic biguanides. Article lu à Moscou, avril 1977 (non publié).

- Stowers, J.M.: Long-term therapy with biguanides in: *Biguanide Therapy Today*, International Congress and Symposium, Series published by the Royal Society of Medicine, 48:49-57, 1981.

- Stowers, J.M. *et al*: Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 14:41-56, 1977.

- Vague, P. Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses. *Le Diabète*, 18:35-39, 1970.

- Vermulen, A. *et al*: Influence of dimethylbiguanide (metformin) on carbohydrate metabolism in obese, non diabetic women. *Diabetologia*, 8:8-11, 1972.

- Étude de biodisponibilité comparative à deux traitements, comprenant l'administration d'une dose unique de comprimés de 500 mg de chlorhydrate de metformine à des volontaires de sexe masculin et en bonne santé. Étude terminée en septembre 1995. Données internes de Teva Canada Limitée.

- Monographie de Glucophage (chlorhydrate de metformine), Aventis Pharma Inc., Laval, Québec, 22 juin 2000.