

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSEPTA– METFORMIN
(chlorhydrate de metformine)

Norme- fabricant

Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg

Antihyperglycémiant oral

Septa Pharmaceuticals Inc.
7490 Pacific Circle, #1
Mississauga, Ontario
Canada
L5T2A3

Date de Préparation:

7 août 2015

Contrôle # 185797

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
STABILITÉ ET CONSERVATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES.....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	21
TOXICOLOGIE.....	23
RÉFÉRENCES.....	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SEPTA-METFORMIN

Chlorhydrate de metformine

Antihyperglycémiant oral

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

SEPTA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est indiqué pour la maîtrise de l'hyperglycémie en cas de diabète de la maturité (diabète de type 2) sensible au 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 des SEPTA-METFORMIN peut se révéler utile chez le diabétique obèse.

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type 1);
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique compliquée ou non de coma (les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par administration d'insuline);
- Antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants;

- Altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatininémie dépassant la limite supérieure de l'écart normal; 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 [< 60 mL/min]), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS);
- Consommation abusive 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 SEPTA-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 SEPTA-METFORMIN chez le patient qui fait l'objet d'examen 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 la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS);
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont 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 connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition de SEPTA-METFORMIN (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients);
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- f L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de SEPTA-METFORMIN (voir la section Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique ci-après).
- f Il faut conseiller au patient qui reçoit un SEPTA-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique ci-après).

Généralités

Sélection et suivi des patients :

Il importe de bien choisir les patients à qui on administre SEPTA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine). Il est également primordial d'accorder une attention stricte au régime alimentaire et d'établir la posologie du médicament avec soin. La réalisation d'examen de suivi réguliers s'impose pendant toute la durée du traitement.

En présence de vomissements, il faut suspendre le traitement, éliminer la possibilité d'acidose lactique, puis reprendre le traitement avec prudence (voir la section 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.

SEPTA-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 SEPTA-METFORMIN en présence d'une contre-indication.

Il faut cesser d'administrer SEPTA-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.

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 SEPTA-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, 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 SEPTA-METFORMIN immédiatement et appliquer les mesures de soutien appropriées.

États hypoxiques :

Le collapsus cardiovasculaire (choc) de toutes causes, 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 urémie extra-rénale. En présence de tels états, il faut abandonner immédiatement l'administration de SEPTA-METFORMIN.

Système endocrinien/métabolisme

Acidose lactique :

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de SEPTA-METFORMIN. 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 ($> 5 \text{ mmol/L}$), 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 $5 \mu\text{g/mL}$.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate 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) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'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 patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale. Il ne faut pas entreprendre un traitement par SEPTA-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale est normale. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient.

Chez le patient qui reçoit SEPTA-METFORMIN, 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 SEPTA-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 SEPTA-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 SEPTA-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë 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 renoncer temporairement à employer SEPTA-METFORMIN avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués ou toute intervention chirurgicale. 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 résistant 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 de SEPTA-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 administrée de SEPTA-METFORMIN, 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 reçoit SEPTA-METFORMIN, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de l'écart normal, 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 relatifs 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. Il faut interrompre l'emploi de SEPTA-METFORMIN immédiatement et appliquer les mesures de soutien générales sans tarder en présence d'une telle acidose. Comme le chlorhydrate de metformine se prête à la dialyse (la vitesse 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 la section CONTRE-INDICATIONS).

NOTA : L'emploi de SEPTA-METFORMIN selon les indications n'a été associé à aucun cas d'acidose lactique au Canada. Il faut interrompre immédiatement l'emploi de SEPTA-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. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de SEPTA-METFORMIN immédiatement.

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 grâce à un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut se révéler nécessaire de suspendre la prise de SEPTA-METFORMIN pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de SEPTA-METFORMIN une fois l'épisode aigu terminé.

La capacité des antidiabétiques oraux de ramener la glycémie au taux cible diminue chez bien des 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.

En cas d'échec secondaire pendant l'emploi de SEPTA-METFORMIN, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

Taux de vitamine B₁₂ :

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de cette substance est conseillé, au moins tous les 1 ou 2 ans, chez le patient qui reçoit SEPTA-METFORMIN pendant une longue période.

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 auparavant normal chez environ 7 % des participants qui recevaient SEPTA-METFORMIN, sans relever d'autres manifestations cliniques. 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 céder rapidement à l'arrêt du traitement par SEPTA-METFORMIN ou à 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 SEPTA-METFORMIN (voir la section « Surveillance et épreuves de laboratoire »). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme l'altération de la fonction hépatique a été liée à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer SEPTA-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend seulement SEPTA-METFORMIN dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport énergétique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément un autre agent antidiabétique ou de l'alcool.

Le patient âgé, affaibli ou malnutri, 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 la personne âgée et chez celle qui prend des bêtabloquants.

Les patients devraient être avisés de ne pas conduire un véhicule et de ne pas opérer de machinerie lorsqu'il existe un risque d'hypoglycémie.

Considérations périopératoires

L'emploi de SEPTA-METFORMIN doit être temporairement suspendu 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 SEPTA-METFORMIN 2 jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement de ses reins a été vérifié.

Fonction rénale

Une partie substantielle de la dose de SEPTA-METFORMIN administrée étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de l'écart normal pondéré en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir SEPTA-METFORMIN. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose administrée afin de déterminer 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 SEPTA-METFORMIN et, en général, ne pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Avant d'entreprendre le traitement par SEPTA-METFORMIN, puis tous les 6 mois par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale.

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.

On doit être particulièrement attentif à l'apparition potentielle d'une insuffisance rénale, par exemple, après l'instauration d'un traitement par un antihypertenseur, un diurétique ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine :

L'emploi concomitant de médicaments tels que les agents cationiques excrétés par l'intermédiaire des tubes urinifères peut entraîner une diminution de la fonction rénale, une altération notable des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de SEPTA-METFORMIN (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut donc employer ces agents avec prudence.

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 de la metformine (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Par conséquent, il faut suspendre l'administration de SEPTA-METFORMIN au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement antidiabétique qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'innocuité de SEPTA-METFORMIN 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 et calculée à partir 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 s'oppose partiellement au passage de ce produit. Étant donné que les résultats des études chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, l'emploi de SEPTA-METFORMIN n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

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.

Femmes qui allaitent :

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 ce type de patiente 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 de SEPTA-METFORMIN 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 sur ce plan. On sait que SEPTA-METFORMIN est excrété en grande partie par le rein, aussi 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 les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer SEPTA-METFORMIN avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale de SEPTA-METFORMIN au patient âgé.

Surveillance et 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 à l'intérieur de l'écart normal. Pendant l'adaptation posologique initiale, 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 la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'emploi de SEPTA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) sont la diarrhée, les nausées et les dérangements d'estomac. L'acidose lactique est un effet indésirable rare, mais grave, qui entraîne la mort dans environ 50 % des cas.

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés). Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE.

Appareil digestif : Très courants (> 1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent liés à l'emploi de SEPTA-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. Il peut parfois se révéler utile de réduire temporairement la dose administrée 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 SEPTA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) à l'heure des repas (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Pour ce qui est des patients dont le diabète est équilibré grâce à la prise de SEPTA-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.

Organes des sens : Courants (\geq 1/100). Au cours de la mise en route du traitement, il est fréquent que les patients se plaignent d'une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

Peau et annexes cutanées : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés). Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs, la fréquence d'éruption cutanée ou de dermatite était comparable à celle obtenue avec un placebo lors de la prise de SEPTA-METFORMIN seul, et à celle obtenue avec une sulfonylurée lors de la prise d'une association SEPTA-METFORMIN -sulfonylurée. La survenue de réactions cutanées telles qu'un érythème, du prurit ou de l'urticaire a été très rarement signalée.

Appareil circulatoire : 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 symptôme chez environ 9 % des patients qui avaient reçu SEPTA-METFORMIN seul et chez 6 % de ceux qui recevaient l'association SEPTA-METFORMIN -sulfonylurée, sans que la concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégalo-blastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas de la sorte dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), alors que la fréquence de neuropathie n'a pas augmenté (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il arrive rarement que l'administration prolongée de metformine entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ et une baisse de la concentration sérique de cette vitamine ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$). On recommande toutefois de prendre cette éventualité en considération chez les patients souffrant d'une anémie mégalo-blastique.

Fonction hépatique : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). La présence d'une anomalie fonctionnelle hépatique ou d'une hépatite ayant cédé à l'arrêt du traitement par la metformine a été documentée dans quelques cas isolés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'emploi de certains agents antidiabétiques, particulièrement les sulfonylurées, peut potentialiser les effets de SEPTA-METFORMIN. L'administration simultanée de SEPTA-METFORMIN et d'une sulfonylurée peut occasionner une réaction hypoglycémique, surtout chez le patient qui prend d'autres médicaments ayant eux-mêmes 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, aussi 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.

Interactions médicament-médicament

Glyburide :

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des patients atteints de DNID, l'emploi concomitant de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de la metformine. On a cependant observé des diminutions hautement variables de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du 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 est nébuleuse.

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 altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces 2 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 altérée 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 relative à l'interaction consécutive à l'administration concomitante de metformine et de furosémide 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. Quant à la metformine, son emploi 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 l'intermédiaire des tubes urinifères peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite 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 2 agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine 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'adapter avec soin la dose de SEPTA-METFORMIN ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinaires.

Autres médicaments :

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, 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, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2. Les *inhibiteurs de l'ECA* peuvent quant à eux diminuer la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et SEPTA-METFORMIN afin de préserver l'équilibre glycémique.

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

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

La réalisation d'examen radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et a été associée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets du médicament sur le mode de vie

Il faut conseiller au patient qui reçoit SEPTA-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut individualiser la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux.

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémifiants oraux en raison de l'aggravation de leur diabète. Il est donc essentiel de procéder régulièrement à des évaluations cliniques et à des épreuves de laboratoire comportant un dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}), afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lorsque la dose maximale ne suffit pas à abaisser adéquatement la glycémie, une autre option thérapeutique doit être envisagée.

SEPTA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est habituellement administré à raison de 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, ou de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 2,55 g. Dans la mesure du possible, on prendra SEPTA-METFORMIN avec des aliments pour réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements.

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

Aucune période de transition n'est généralement nécessaire lors du passage d'hypoglycémifiants oraux standard à SEPTA-METFORMIN, sauf dans le cas du chlorpropamide, qui impose une surveillance au cours des 2 premières semaines. En effet, la longue période de rétention du chlorpropamide dans l'organisme entraîne un chevauchement des effets médicamenteux et comporte un risque d'hypoglycémie.

Dose oubliée

Le patient qui oublie de prendre ses comprimés SEPTA-METFORMIN doit attendre l'heure habituelle de la dose subséquente. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par SEPTA-METFORMIN (chlorhydrate de metformine). 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'instauration des mesures de soutien appropriées.

Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été dénombrés, certains impliquant l'ingestion de plus de 50 g. Une hypoglycémie a été signalée dans quelque 10 % des cas sans qu'un lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine soit établi. Environ 32 % des cas de surdosage de metformine s'accompagnaient d'une acidose lactique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La metformine se prête à la dialyse, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

SEPTA-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 ni chez l'animal non diabétique; un tel effet n'apparaît que lorsque la dose administrée est très près 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 pourrait accroître le pouvoir d'action de l'insuline, ou encore favoriser la fixation 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 plus de 6 heures. Elle est excrétée dans l'urine à une clairance rénale élevée d'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 de certains médicaments peut entraîner la potentialisation des effets de la metformine (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés SEPTA-METFORMIN doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant hermétique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé SEPTA-METFORMIN dosé à 500 mg contient 500 mg de chlorhydrate de metformine, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé contient de l'hydroxypropylméthylcellulose, du dioxyde de titane et du polyéthylèneglycol. Les comprimés pelliculés de GLUCOPHAGE contenant 500 mg de chlorhydrate de metformine sont blancs, ronds, biconvexes, rainurés sur une face et marqués « HMR » sur l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

Chaque comprimé SEPTA-METFORMIN dosé à 850 mg contient 850 mg de chlorhydrate de metformine, de même que les ingrédients non médicinaux suivants : povidone et stéarate de magnésium. Les comprimés SEPTA-METFORMIN contenant 850 mg de chlorhydrate de metformine sont blancs et oblongs; ils sont marqués en creux « HMR » sur une face et « 850 mg » sur l'autre. Flacons de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

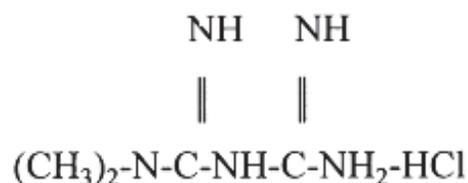
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de metformine

Nom chimique : chlorhydrate de N,N-diméthyl-biguanide

Formule moléculaire et masse moléculaire : 165,6

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche

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 : entre 218 °C et 220 °C

ESSAIS CLINIQUES

Les données ayant étayé l'homologation de SEPTA-METFORMIN dans sa présentation initiale ne sont pas disponibles. La présente section expose plutôt les résultats d'une étude publiée sur l'innocuité et l'efficacité de la metformine.

Cette étude prospective avec randomisation (UKPDS) a établi les bienfaits à long terme d'une maîtrise intensive de la glycémie chez des patients adultes atteints du diabète de type 2. L'analyse des résultats des patients accusant une surcharge pondérale qui ont été traités par la metformine après l'échec d'un régime alimentaire seul a révélé :

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 manifestations/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (43,3 manifestations/1000 années-patients), $p = 0,0023$, et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (40,1 manifestations/1000 années-patients), $p = 0,0034$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe metformine (7,5 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (12,7 cas/1000 années-patients) ($p = 0,017$) (aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline);
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe metformine (13,5 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (20,6 cas/1000 années-patients) ($p = 0,011$), et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (18,9 cas/1000 années-patients) ($p = 0,021$);
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe metformine (11 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (18 cas/1000 années-patients) ($p = 0,01$) (aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline).
- Aucune différence significative n'a été notée entre le groupe metformine et le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire pour ce qui est des autres paramètres d'évaluations combinés (AVC, angiopathie périphérique et complications microangiopathiques).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

Les résultats d'études menées chez des animaux à l'aide de la technique de marquage au C¹⁴ 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 pu démontrer que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 g de ce médicament demeurait inférieure à 10 µg/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 près 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 la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline chez le diabétique obèse atteint d'hyperinsulinémie, 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 illustre le mécanisme de défense sous-tendant la mobilisation des réserves de l'organisme à des fins antihypoglycémiantes.

Chez l'animal diabétique dont les réserves hépatiques de glycogène sont appauvries, le contraire se produit : l'administration de metformine se traduit par l'accroissement de ces réserves. Employée *in vitro*, la metformine augmente également l'utilisation du glucose par le tissu musculaire, comme en témoignent les mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg après isolation de tissu musculaire; cette action se fait en aérobie. Même en concentration élevée, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, contrairement au phénylbiguanide.

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.

Les méthodes de dépistage fondées sur le radiomarquage ou le dépistage chimique n'ont pas permis de trouver de métabolites de la metformine.

L'examen radiochromatographique des urines révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel le Rf correspond toujours 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 administration de cortisol, d'alcool ou d'autres substrats tels que l'alanine, le lactate et le pyruvate. Cependant, cet effet variait selon le type et la dose du biguanide administré, l'état nutritionnel de l'espèce animale étudiée et le modèle expérimental utilisé.

On n'observe une inhibition de la néoglycogénèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition 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

Dose unique (DL ₅₀)		
<u>Animal</u>	<u>Voie sous-cutanée</u>	<u>Voie orale</u>
Souris	225 mg/kg	3500 mg/kg
Poulet	150 mg/kg	
Rat	300 mg/kg	1000 mg/kg
Lapin	150 mg/kg	350 mg/kg
Cobaye	150 mg/kg	500 mg/kg

Toxicité chronique

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

Rat	125 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Lapin	100 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Chien	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 4 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 hypoglycémisants 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 enzymatiques 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 anatomo-pathologiques 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 2 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 3 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 2 groupes ayant reçu de la metformine et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les 2 groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de 10 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 mortinatalité. 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 ($p < 0,05$).

RÉFÉRENCES

1. Alberti KGM, *et al.* Lactic Acidosis. *The Lancet* 2 juillet 1977;25-29.
2. Beckmann R. Résorption, distribution dans l'organisme et élimination de la Metformine. *Diabetologia* 1969;5:318-324.
3. Benoit R, *et al.* Acidose lactique et phenformine. *L'Union Médicale du Canada* 1976;105:1810-1814.
4. Berger W, *et al.* Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides. *Journées de Diabétologie de l' Hôtel-Dieu Paris* 1975;239-258.
5. Bermond P. The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on this parameter. XI^e Congrès Fédération Int. Diabétologie, Stockholm, 1967. Ed. Excerpta Medica F.Amsterdam, 1968.
6. Biron P. Metformin monitoring. *CMAJ* 1980;123:11-12.
7. Bouaziz P. Apport à l'étude de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sous thérapeutique diabétique. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1966.
8. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines. Nephropathy. *Canadian Journal of Diabetes* 2003:S66-71.
9. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2003:S37-S42.
10. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines. Physical activity and diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2003:S24-S26.
11. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines. Targets for glycemic control. *Canadian Journal of Diabetes* 2003:S18-S20.
12. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pre-existing diabetes and pregnancy. *Canadian Journal of Diabetes* 2003;S94-S98.
13. Chan JCN, *et al.* Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Safety* Août 1996;15(2):135-157.
14. Cohen RD. The relative risks of different biguanides in the causation of lactic acidosis. *Research and Clinical Forums* 1979;1(4):125-134.

15. Cohen Y, *et al.* Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N.N. Diméthylbiguanide, marqué au C¹⁴. *Thérapie* 1961;XVI:109-120.
16. Cohen Y, *et al.* Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral marqué au C¹⁴, le N.N. Diméthylbiguanide, après administrations répétées. *Thérapie* 1968;XXIII:1185-1191.
17. Cox D, *et al.* The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with Type 1 or Type 2 diabetes. *IJCP* Juillet 2002; (Suppl.129):20-26.
18. Daubresse JC, *et al.* Acidose lactique et thérapeutique par biguanides. *Méd et Hyg* 1975;1168.
19. Debry G, *et al.* Étude du mode d'excrétion du N.N. Diméthylbiguanide chez le diabétique adulte. *Thérapie* 1963;XX:351-358.
20. Derot M, *et al.* Retrospective study of the cardiovascular fate of 190 patients treated for 5 years or more with biguanides alone. *Abstracts, 11th Annual Meeting, Munich* Sept. 1975.
21. Duval D. Contribution à l'étude de l'action hypoglycémisante des biguanides. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1960.
22. Duwoos H, *et al.* Hyperlactacidémie réversible induite par la phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires. *Presse Méd* 1970;78:23-26.
23. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2002;77(3):520-525.
24. Hermann LS. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabète et Métabolisme* 1979;3:233-245.
25. Hermann LS. Metabolic effects of Metformin in relation to clinical effects and side effects. Dans : *Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium*, série publiée par la Royal Society of Medicine, 1981;48:17-43.
26. Holle A, *et al.* Biguanide treatment increases the number of insulin receptor sites on human erythrocytes. *The New Engl J Med* 1981;305(10):563-566.
27. Hunt JA, *et al.* The use of phenformin and metformin. Letter to the Editor (lettre à l'éditeur). *MAJ* 1977;117(5):429-430.

28. Irsigler K. Glucoseutilisation and Plasmaliporide bei adiposen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanide (GLUCOPHAGE®). *Wiener Med Wsch* 1969;119:191-194.
29. Isnard F, *et al.* Acidose lactique et biguanides. État actuel de la question en France. *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu* 1977;362-375.
30. Joncas F. Évaluation clinique de GLUCOPHAGE® pour le traitement du diabète de l'adulte. Hôpital Maisonneuve, Montréal. *L'Union Médicale du Canada* Janvier 1972.
31. Laurendeau E, *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. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
32. Lefebvre P, *et al.* Le mécanisme d'action des biaguanides. Biguanides et sécrétion insulinique. *Congrès International de Diabétologie de Rémini* 1968.
33. Le Jeune C, *et al.* Les effets hyperglycémians des médicaments. *Sem Hop Paris* Janvier 1994;100-107.
34. Mainguet P, *et al.* *Le diabète* 1972;20(1):39.
35. McKlish A. Toxicité du N.N. Diméthylbiguanide chez le chien Beagle. Centre de Recherche Laval, Québec, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
36. Meyer F, *et al.* Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanide hypoglycémians. *Journée Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu* 1976;341-347.
37. 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 publié).
38. Pelletier G, *et al.* Étude tératologique avec le N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
39. Pignard P. Dosage spectrométrique du N.N. Diméthylbiguanide dans le sang et l'urine. *Annales de Biologie Clinique* 1962;20:225-233.
40. Sterne J. Oral Hypoglycemic agents. *Medicinal Chemistry* 1969;9(5):193-294.
41. Sterne JM, *et al.* Oral hypoglycemic agents: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs* 1977;14:41-56.

42. Sterne J. Pharmacology and mechanism of action of the antidiabetic biguanides. Moscou, avril 1977. Article non publié.
43. Stowers JM. Long-term therapy with biguanides. Dans : *Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium*, série publiée par la Royal Society of Medicine. 1981;48:49-57.
44. Stowers JM, *et al.* Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977;14:41-56.
45. Vague P. Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses. *Le diabète* 1970;18:35-39.
46. Vermulen A, *et al.* Influence of dimethylbiguanide (metformin) on carbohydrate metabolism in obese, non diabetic women. *Diabetologia* 1972;8:8-11.
47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998;352:854-865.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837-853.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}Septa-Metformin

Chlorhydrate de metformine.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de Septa-Metformin pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Septa-Metformin. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

On emploie Septa-Metformin (chlorhydrate de metformine) pour traiter le diabète de type 2, lorsqu'on ne peut maîtriser la maladie par un régime alimentaire approprié, l'exercice et la perte de poids.

Effets de ce médicament :

On emploie Septa-Metformin pour traiter le diabète de type 2. Ce type de diabète apparaît lorsque le corps n'arrive pas à produire suffisamment d'insuline ou lorsqu'il n'utilise pas l'insuline qu'il produit de façon efficace. Il survient alors une augmentation de la glycémie, c.-à-d. du taux de sucre dans le sang, pouvant causer de graves problèmes médicaux, comme des lésions au foie, la nécessité de subir une amputation et la cécité (perte de la vue). Il existe un lien étroit entre le diabète et les maladies du cœur. Le principal objectif du traitement du diabète est d'abaisser la glycémie jusqu'à ce qu'elle atteigne un taux normal.

Le régime alimentaire, l'activité physique, la prise de médicaments par voie orale et l'injection d'insuline constituent des moyens efficaces d'abaisser la glycémie. Même si vous prenez un médicament pour traiter votre maladie, continuez quand même à faire de l'exercice et à suivre le régime alimentaire recommandé par votre médecin.

Les résultats d'études ont démontré que, peu importe le plan de traitement prescrit, le fait de maintenir une glycémie bien équilibrée peut prévenir ou retarder l'apparition de complications du diabète, comme la cécité (perte de la vue).

Septa-Metformin permet de maîtriser votre glycémie. Bien qu'on ne comprenne pas parfaitement son mode d'action, on croit que Septa-Metformin aide votre organisme à utiliser plus efficacement l'insuline qu'il produit naturellement :

- en diminuant la quantité de sucre que votre foie fabrique; et
- en diminuant la quantité de sucre que vos intestins absorbent.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre Septa-Metformin si :

- vous êtes atteint d'un diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type I);
- vous souffrez d'une acidose métabolique (y compris une acidocétose diabétique ou des antécédents d'acidocétose ou d'acidose lactique – trop grande quantité d'acide dans le sang);
- vous buvez beaucoup d'alcool;
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants;
- vous présentez des facteurs de stress, une infection grave, une blessure, ou vous devez subir une chirurgie ou êtes en période de convalescence;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- vous présentez une hypersensibilité ou une allergie au chlorhydrate de metformine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du produit ou de son contenant;
- vous allaitez;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une insuffisance cardiorespiratoire.

Ingrédient actif :

Chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux :

Povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé (teneur de 500 mg seulement) contient de l'hydroxypropylméthylcellulose, du polyéthylène glycol et du dioxyde de titane.

Formes posologiques :

Septa-Metformin (chlorhydrate de metformine) est formulé en comprimés pelliculés dosés à 500 mg et en comprimés doses à 850 mg pour administration orale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'emploi de Gsepta-Metformin peut, dans de rares cas, donner lieu à une complication grave appelée *acidose lactique*, qui est susceptible de mettre votre vie en danger (voir la section Acidose lactique ci-dessous).

Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par Septa-Metformin (voir la section Acide lactique ci-dessous).

Acidose lactique

L'emploi de SEPTA-METFORMIN peut, dans de rares cas, donner lieu à une complication grave appelée *acidose lactique*, qui est susceptible de mettre votre vie en danger.

Vous ne devez pas prendre Septa-Metformin en raison d'un risque accru d'acidose lactique si :

- vous avez des problèmes de reins;
- vous êtes âgé de 80 ans ou plus et vous N'avez PAS subi de test visant à évaluer votre fonction rénale;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous consommez beaucoup d'alcool, c.-à-d. que vous en prenez de façon excessive pendant de courtes périodes ou que vous buvez de façon continue;
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (produits de contraste);
- vous devez subir une chirurgie ou êtes en période de convalescence;
- vous avez subi un trouble grave, comme une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral.

En raison du risque accru d'acidose lactique, vous devez consulter votre médecin si vous prenez Glucophage et que vous :

- commencez à souffrir ou constatez une aggravation d'une maladie cardiaque, en particulier l'insuffisance cardiaque.

Les signes et les symptômes de l'acidose lactique comprennent l'inconfort, les douleurs musculaires, la respiration difficile ou rapide, l'extrême fatigue, la

faiblesse, les dérangements ou les douleurs d'estomac, la sensation de froid, la baisse de la tension artérielle ou le ralentissement du rythme cardiaque.

Si vous présentez n'importe lequel de ces effets secondaires, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Vous devez aviser votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir. L'emploi de Septa-Metformin doit être évité pendant la grossesse et devrait être remplacé par un traitement par l'insuline. Discutez avec votre médecin des différentes options qui s'offrent à vous. Vous ne devez pas non plus prendre Septa-Metformin si vous allaitez.

Informez votre médecin de tout trouble médical, y compris une carence en vitamine B₁₂, une anémie, une consommation excessive d'alcool ou des allergies.

Obtenez d'abord l'accord de votre médecin ou de votre pharmacien avant de commencer à prendre un médicament ou d'en cesser la prise.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent interagir avec SEPTA-METFORMIN; il faut donc être très prudent si vous prenez d'autres médicaments en même temps que SEPTA-METFORMIN. Informez votre médecin si vous prenez :

- d'autres médicaments contre le diabète tels que le glyburide;
- du furosémide;
- de la nifédipine;
- des agents cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtère, triméthoprime et vancomycine);
- f d'autres médicaments qui ont tendance à augmenter la glycémie (c'est-à-dire le taux de sucre dans le sang) et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique; en voici quelques exemples :
 - les diurétiques thiazidiques et autres (qui favorisent l'élimination de l'eau);
 - les corticostéroïdes;
 - les phénothiazines;
 - les agents thyroïdiens;
 - les œstrogènes (avec et sans progestogène);
 - les contraceptifs oraux;
 - la phénytoïne;
 - l'acide nicotinique;
 - les sympathomimétiques;

- les bloqueurs des canaux calciques;
 - l'isoniazide;
 - les agonistes des récepteurs bêta-2.
- Les inhibiteurs de l'ECA peuvent abaisser la glycémie, si bien que leur emploi en association avec **SEPTA-METFORMIN** doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Avant de prendre un médicament ou un produit à base d'herbes médicinales, consultez d'abord votre médecin ou votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Votre médecin vous indiquera la dose de médicament à prendre et le moment pour ce faire. Suivez ses consignes. Prenez **SEPTA-METFORMIN** avec des aliments afin de réduire les symptômes tels que les nausées et les vomissements.

Surdose :

En général, un surdosage peut accentuer les effets secondaires décrits à la rubrique EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE, y compris les dérangements d'estomac, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la somnolence, la faiblesse, les étourdissements, les malaises et les maux de tête.

L'acidose lactique, une complication grave susceptible de mettre votre vie en danger, est également possible (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Acidose lactique).

Si vous avez pris une dose trop élevée de **SEPTA-METFORMIN**, consultez votre médecin, communiquez avec le centre antipoison ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près sans tarder, et ce, même si vous ne présentez aucun signe de malaise ou d'intoxication.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre vos comprimés **SEPTA-METFORMIN**, attendez l'heure habituelle de la prochaine dose. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires fréquents de **SEPTA-METFORMIN**

comprennent :

- la diarrhée;
- les nausées;
- les dérangements d'estomac;
- les ballonnements abdominaux;
- les gaz; et
- la perte d'appétit.

Ces effets secondaires disparaissent habituellement après un certain temps. Le fait de prendre votre médicament au moment d'un repas peut aider à réduire leur intensité. Parlez-en à votre médecin si ces effets vous incommode beaucoup, durent plus de quelques semaines, reviennent après être disparus ou apparaissent plus tard au cours du traitement. Il devra peut-être réduire la dose que vous prenez ou interrompre votre traitement de façon temporaire ou permanente.

Il est rare que **SEPTA-METFORMIN** cause de l'hypoglycémie. Cet effet indésirable peut toutefois se produire si vous ne mangez pas assez, si vous consommez de l'alcool ou si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre glycémie.

Acidose lactique. Dans de rares cas, SEPTA-METFORMIN peut provoquer un effet secondaire grave appelé acidose lactique. Cette maladie est causée par une accumulation d'acide lactique dans le sang et peut entraîner de graves lésions. Les cas d'acidose lactique associés à l'emploi de **SEPTA-METFORMIN** sont rares et sont surtout survenus chez des personnes dont les reins ne fonctionnaient pas normalement. Même si elle se produit rarement, l'acidose lactique peut entraîner la mort chez environ la moitié des gens qui en souffrent.

Il est également important que votre foie fonctionne bien lorsque vous prenez **SEPTA-METFORMIN**, car il permet d'éliminer l'acide lactique accumulé dans votre sang.

Si vous avez des problèmes de reins ou de foie, assurez-vous de le mentionner à votre médecin avant de prendre **SEPTA-METFORMIN**.

Vous devrez également **cesser de prendre SEPTA-METFORMIN et communiquer immédiatement avec votre médecin si vous présentez des signes d'acidose lactique. Cette maladie constitue une**

urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier.

Si votre état de santé change brusquement, cessez de prendre SEPTA-METFORMIN et communiquez immédiatement avec votre médecin. Il pourrait s'agir d'un signe d'acidose lactique ou d'un autre effet secondaire grave.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme / effet	Cesser de prendre le médicament et téléphoner à votre médecin ou à votre pharmacien
Peu fréquent	
Faiblesse, fatigue ou inconfort marqué	√
Douleur musculaire inhabituelle	√
Difficulté à respirer	√
Dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus	√
Sensation de froid	√
Étourdissements ou sensation de tête légère	√
Irrégularité ou ralentissement soudain du rythme cardiaque	√
Rare	
Acidose lactique s'accompagnant de symptômes tels que :	√
<ul style="list-style-type: none"> • faiblesse, fatigue ou inconfort marqué • douleur musculaire inhabituelle • difficulté à respirer • dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus • sensation de froid • étourdissements ou sensation de tête légère • irrégularité ou ralentissement du rythme cardiaque 	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de SEPTA-METFORMIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés SEPTA-METFORMIN doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant hermétique. Vous devez jeter tout médicament dont la date de péremption est expirée ou dont vous n'avez plus besoin. Informez-vous auprès de votre pharmacien pour savoir comment en disposer de façon sécuritaire.

Gardez hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1-866-678- 6789
 - par la poste au:
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701C
 - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet .

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, au : www.septapharmaceuticals.com ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au 1 905-564-5665.

Ce dépliant a été rédigé par

Septa Pharmaceuticals Inc.
7490 Pacific Circle, # 1, Mississauga
ON L5T 2A3
Canada

Date de préparation: 7 août 2015