MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-METFORMIN

Chlorhydrate de metformine

Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg

Antihyperglycémiant oral

Mint Pharmaceuticals Inc.
1093, Meyerside Drive, Unité 1,
Mississauga (Ontario) L5T 1J6

Date de révision :
Le 25 juillet 2018

Nº de contrôle de la présentation : 217350

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 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 5
EFFETS INDÉSIRABLES 13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 18
SURDOSAGE 20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 21

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 22

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 22
ESSAIS CLINIQUES 23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 25
TOXICOLOGIE 27
RÉFÉRENCES 29

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT 34

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-METFORMIN

Chlorhydrate de metformine

Antihyperglycémique oral

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg	Stéarate de magnésium et polyvinylpyrrolidone

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MINT-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est indiqué pour maîtriser l'hyperglycémie chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, sensible au chlorhydrate de metformine, stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, en tant que traitement d'appoint chez les patients qui ne peuvent être maitrisés par un régime alimentaire approprié, l'exercice, et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie. MINT-METFORMIN peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine n'ont fait l'objet d'aucune étude chez les moins de 18 ans. On ne doit pas administrer MINT-METFORMIN aux patients pédiatriques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Enfants**).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques contrôlées portant sur le chlorhydrate de metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour déterminer s'ils répondent différemment au médicament que les patients plus jeunes. Le chlorhydrate de metformine est principalement excrété par les reins et, puisque le risque de graves réactions indésirables au médicament est plus élevé chez les insuffisants rénaux, MINT-METFORMIN ne doit être utilisé que chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal**). Puisque l'âge avancé est associé à une réduction de la fonction rénale, MINT-METFORMIN doit être utilisé avec circonspection chez les patients gériatriques. On ne doit pas initier le traitement par MINT-METFORMIN chez les patients de plus de 80 ans, sauf si la mesure de la clairance de la créatinine démontre que la fonction rénale n'est pas réduite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique, **Populations particulières, Personnes âgées**, et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable ou insulinodépendant (type 1);

- Acidose métabolique aiguë ou chronique, acidocétose diabétique compliquée ou non de coma ou antécédents d'une telle affection. Les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par administration d'insuline;

- Antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants.

- En présence d'insuffisance rénale ou de méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et chez les patients dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de l'écart normal; en présence de néphropathie ou de 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 également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);

- En présence de consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique.

- Chez les patients souffrant de dysfonction hépatique grave, puisque cet état a été lié à certains cas d'acidose lactique; on devrait généralement éviter d'administrer MINT-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

- Il faut interrompre temporairement l'emploi de MINT-METFORMIN chez le patient qui fait l'objet d'examens 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, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie.

- En présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire.

- Chez les patients souffrant de déshydratation grave ou en état de choc.

- Hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition du médicament. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie.

- Pendant la grossesse ou l'allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par le chlorhydrate de metformine (voir la section **Système endocrinien/métabolisme**, Acidose lactique ci-après).

- Il faut conseiller au patient qui reçoit MINT-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).

Conduire et opérer de la machinerie

On doit aviser les patients de ne pas conduire un véhicule ou opérer de machinerie s'il y a risque d'hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien / métabolisme,** Hypoglycémie).

Généralités

Sélection et suivi des patients :
Il importe de bien choisir les patients. Il est également primordial d'accorder une attention stricte au régime alimentaire et d'établir la posologie du médicament avec soin. La réalisation d'examens de suivi minutieux et réguliers s'impose.

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

On doit accorder une attention particulière aux complications précoces et tardives du diabète (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

On doit considérer l'emploi de MINT-METFORMIN comme traitement associé à un régime alimentaire approprié et non en tant que substitut pour un tel régime.

Si pendant le traitement par MINT-METFORMIN le patient développe 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, on doit cesser d'administrer le médicament.

Modification de l'état clinique du patient chez qui le diabète était équilibré auparavant :

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 chlorhydrate de metformine, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation 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 MINT-METFORMIN immédiatement et on doit 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 MINT-METFORMIN.

Système endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie
Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend seulement du chlorhydrate de metformine 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, hypophysaire ou hépatique ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémiants. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez la personne âgée et chez celle qui prend des bêtabloquants.

Hypothyroïdisme
La metformine provoque une réduction des taux de thyrotropine (thyréostimuline [TSH]) chez les patients souffrant d'hypothyroïdisme, traitée ou non (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). La surveillance régulière des taux de TSH est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdisme (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Les études ont démontré que la metformine réduit les taux de TSH plasmatiques, souvent à des niveaux sous la normale, lorsqu'elle est administrée à des patients souffrant d'hypothyroïdisme non traitée ou aux patients hypothyroïdiens efficacement traités par la lévothyroxine. La baisse des taux plasmatiques de TSH provoquée par la metformine n'est pas observée lorsque la metformine est administrée à des patients dont la fonction thyroïdienne est normale. Il a été suggéré que la metformine augmente la modulation inhibitoire des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion du TSH.

La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. On recommande une surveillance étroite de la glycémie chez les patients souffrant d'hypothyroïdisme traitée par la lévothyroxine, surtout quand l'hormonothérapie thyroïdienne est initiée, modifiée ou arrêtée (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Lévothyroxine**).

Acidose lactique :
L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par MINT-METFORMIN. Lorsqu'elle survient, cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. L'acidose 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 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. On doit particulièrement surveiller de près la fonction rénale chez les patients âgés de ce groupe. Il ne faut pas entreprendre un traitement par MINT-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, car les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit MINT-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 MINT-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 généralement éviter d'administrer MINT-METFORMIN en présence de signes cliniques ou de résultats d'analyses biologiques évoquant une hépatopathie. On doit conseiller au patient qui reçoit MINT-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) 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. De plus, on doit interrompre temporairement l'emploi de MINT-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 si ces symptômes surviennent. On doit cesser l'administration de MINT-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 MINT-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 du chlorhydrate de metformine, 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 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. Si un patient présente une acidose lactique, il faut interrompre l'emploi de MINT-METFORMIN immédiatement et on doit appliquer les mesures de soutien générales sans tarder. 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.

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 MINT-METFORMIN immédiatement et le patient devrait également être hospitalisé sur le champ.

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 MINT-METFORMIN pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre le traitement pat MINT-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 un certain temps. 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 le traitement par MINT-METFORMIN, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

Taux de vitamine B_{12} :
Des troubles de l'absorption de la vitamine B_{12} ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de la vitamine B_{12} est conseillé, au moins tous les 1 ou 2 ans, chez les patients qui reçoivent MINT-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 B_{12} sérique auparavant normal chez environ 7 % des participants qui recevaient du chlorhydrate de metformine, sans relever d'autres manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine B_{12} par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B_{12}. 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 MINT-METFORMIN (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**). Il semble que certaines personnes (dont soit l'apport en vitamine B_{12} ou en calcium est insuffisant soit leur absorption est inadéquate) soient prédisposées à présenter une telle baisse du taux de vitamine B_{12} sous la normale.

Le traitement prolongé par le chlorhydrate de metformine a été associé à une réduction des taux sériques de vitamine B_{12}, ce qui peut causer une neuropathie périphérique. De graves cas de neuropathie périphérique ont été signalés lors d'un traitement par le chlorhydrate de metformine dans un contexte de carence en vitamine B_{12} (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Il est recommandé de surveiller les taux sériques de vitamine B_{12} (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Hématologie

On a rapporté de graves cas d'anémie hémolytique provoquée par la metformine, dont certains ont été mortels (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Deux modes d'action ont été décrits pour l'anémie hémolytique immunitaire provoquée par la metformine : la formation d'un anticorps contre le complexe érythrocyte-metformine et la formation d'un auto-anticorps. La surveillance des paramètres hématologiques est recommandée (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

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 MINT-METFORMIN en présence de signes cliniques ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une hépatopathie.

Le chlorhydrate de metformine est contre-indiqué chez les patients souffrant de grave dysfonction hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

De graves cas de pancréatite ont été signalés chez des patients traités par la metformine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Les cas de pancréatite signalés concernaient soit une surdose aiguë de metformine (voir **SURDOSAGE**) ou des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine mais qui souffraient d'insuffisance rénale et/ou d'acidose lactique, indiquant une accumulation de metformine.

Neurologique

De graves cas d'encéphalopathie provoquée par la metformine ont été signalés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Certains de ces cas ont été signalés sans qu'il y ait association avec une acidose lactique, une hypoglycémie ou une insuffisance rénale.

Considérations périopératoires

Le traitement par MINT-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 le traitement par MINT-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

Puisqu'une partie substantielle de la dose de chlorhydrate de metformine administré est excrété par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'insuffisance de la fonction 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 MINT-METFORMIN. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose de MINT-METFORMIN 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 MINT-METFORMIN et, en général, ne pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Avant d'entreprendre le traitement par MINT-METFORMIN, puis tous les 6 mois par la suite, on doit vérifier la fonction rénale du patient pour s'assurer qu'elle demeure à l'intérieur des limites normales.

Chez les patients susceptibles de développer une dysfonction rénale, une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose et le traitement par MINT-METFORMIN doit être interrompu en présence de signes d'insuffisance rénale.

On doit être particulièrement attentif à l'apparition potentielle d'une insuffisance rénale, par exemple, chez les personnes âgées, en cas de déshydratation suit à 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 MINT-METFORMIN (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**); il faut donc employer ces agents avec prudence.

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés (par exemple, 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 **CONTRE-INDICATIONS**). Par conséquent, il faut suspendre l'administration de MINT-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 que les reins fonctionnent normalement.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur le chlorhydrate de metformine n'a été menée chez la femme enceinte. MINT-METFORMIN est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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 eu 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 à son passage. Étant donné que les résultats des études chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, MINT-METFORMIN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Allaitement : Les résultats d'études chez la rate en lactation indiquent que la metformine est excrétée dans le lait en concentration comparable à la concentration plasmatique du médicament. Le chlorhydrate de metformine est également excrété en très petites quantités dans le lait maternel humain. MINT-METFORMIN est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, MINT-METFORMIN ne doit pas être administré à cette population de patients (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Personnes âgées (> 65 ans) : 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. On sait que le chlorhydrate de metformine est excrété en grande partie par le rein, aussi il ne faut utiliser MINT-METFORMIN 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 ET PRÉCAUTIONS, Rénal**). La dose de MINT-METFORMIN devrait être ajustée avec soin afin d'établir la plus petite dose pouvant exercer un effet adéquat sur la glycémie. Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer MINT-METFORMIN avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Puisque les patients âgés sont plus à risque de présenter une acidose lactique, on ne doit pas initier un traitement par MINT-METFORMIN chez les patients âgés de plus de 80 ans, sauf si la mesure de la clairance de la créatinine démontre que la fonction rénale n'est pas réduite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme,** Acidose lactique). 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 MINT-METFORMIN aux patients âgés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées**).

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 mesure de la concentration en hémoglobine glycosylée peut être particulièrement utile à l'évaluation de l'équilibre du diabète sur une longue période. La surveillance périodique du glucose sanguin et/ou urinaire est nécessaire pour détecter

toute insuffisance primaire ou secondaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Perte de l'équilibre glycémique).

On doit envisager effectuer une surveillance plus étroite de la glycémie lorsque MINT-METFORMIN est administré simultanément avec les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, ou avec des médicaments qui produisent soit une hyperglycémie ou une hypoglycémie, surtout lors de l'initiation du traitement avec le ou les médicament(s) pouvant interférer avec la metformine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

Il est recommandé de procéder régulièrement à des examens cardiovasculaires, ophtalmologiques, hématologiques, hépatiques et rénaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, en hématocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins une fois par année (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique** et **Rénal**). L'anémie mégaloblastique est rarement liée à l'emploi du chlorhydrate de metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B_{12} si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Une insuffisance d'absorption de vitamine B_{12} a été rapportée chez certains patients, et le traitement prolongé par la metformine a été associé à des réductions des taux sériques de vitamine B_{12}. Des mesures périodiques des taux sériques de vitamine B_{12} doivent être effectués chez les patients sous traitement prolongé par MINT-METFORMIN, surtout chez les patients souffrant d'anémie ou de neuropathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** taux de vitamine B_{12}).

Une surveillance régulière des taux de thyréostimuline (TSH) est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdisme (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Hypothyroïdisme** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**).

Pour les patients hypothyroïdiens traités par la lévothyroxine, une étroite surveillance des taux de glycémie est recommandée, surtout lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est initiée, modifiée ou cessée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdisme** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Lévothyroxine**).

Une étroite surveillance du rapport international normalisé (RIN) est recommandée chez les patients auxquels on administre, en concomitance, MINT-METFORMIN et de la phénprocoumone ou un traitement anticoagulant par anti-vitaminique K (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Autres médicaments**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'acidose lactique est un effet indésirable rare, mais grave, associée au traitement par le chlorhydrate de metformine, qui entraîne la mort dans environ 50 % des cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Acidose lactique).

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'emploi du chlorhydrate de metformine sont la diarrhée, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale, la distension abdominale, la dyspepsie, et les flatulences.

Les réactions indésirables les plus fréquentes des suites de l'abandon du traitement par le chlorhydrate de metformine sont les troubles gastro-intestinaux, décrits comme la diarrhée, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale et la dyspepsie.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique, et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les études cliniques sur lesquelles était fondée l'homologation de la présentation originale du chlorhydrate de metformine ne sont pas disponibles (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les réactions indésirables au médicament (tirées d'un amalgame d'essais cliniques et de données de pharmacovigilance) ont été signalées pour le chlorhydrate de metformine :

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés) (voir **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 du chlorhydrate de metformine et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent le chlorhydrate de metformine seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ces symptômes 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 le chlorhydrate de metformine à l'heure des repas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Considérations posologiques**).

Étant donné que la diarrhée et les vomissements importants peuvent être une cause de déshydratation et d'urémie extra-rénale, il faut suspendre temporairement le traitement par MINT-METFORMIN dans de telles circonstances.

Pour ce qui est des patients dont le diabète est équilibré grâce à la prise de MINT-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 : Fréquents (≥ 1/100). Lors de l'initiation du traitement par le chlorhydrate de metformine, il est fréquent que les patients se plaignent d'une altération du goût (goût métallique).

Réactions dermatologiques : 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 chlorhydrate de metformine seul, et à celle obtenue avec une sulfonylurée lors de la prise d'une association chlorhydrate de metformine-sulfonylurée. La survenue de réactions cutanées telles qu'un érythème, du prurit ou de l'urticaire a été très rarement signalée.

Réactions hématologiques : Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B_{12} a baissé sous la normale sans entraîner de symptômes chez environ 9 % des patients qui avaient reçu le chlorhydrate de metformine seul et chez 6 % de ceux qui recevaient l'association chlorhydrate de metformine-sulfonylurée, sans que la concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), alors que la fréquence de neuropathie n'a pas augmenté lors des études cliniques. Toutefois, de graves cas de neuropathie périphérique ont été rapportés avec le traitement par la metformine dans le cadre de la pharmacovigilance chez les patients présentant une carence en vitamine B_{12} (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Taux de vitamine B_{12}).

Il n'arrive que rarement que l'administration prolongée de metformine entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} et une baisse de la concentration sérique de celle-ci (≥ 1/10 000 et < 1/1 000). On recommande toutefois de prendre cette éventualité en considération chez les patients souffrant d'une anémie mégaloblastique.

Réactions hépatiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés). La présence d'une anomalie de la fonction hépatique ou d'une hépatite qui s'est résorbée à l'arrêt du traitement par la metformine a été documentée dans quelques cas isolés

<u>Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit</u>

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Anémie hémolytique, dont certains cas se sont révélés mortels (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**).

Troubles gastro-intestinaux : Inconfort abdominal, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, trouble gastro-intestinaux, nausée, vomissements

Troubles hépatobiliaire : Anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite qui se rétablit lors de l'arrêt du traitement par la metformine, hépatite auto-immune; lésions hépatiques d'origine

médicamenteuse, hépatite, pancréatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**).

Examens : Augmentation du taux sanguin d'acide lactique

Réduction du taux de thyrotropine chez les patients souffrant d'hypothyroïdisme, traité ou non (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdisme** et **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Troubles du système nerveux : Encéphalopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Neurologique**).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique, baisse de l'absorption de vitamine B_{12} associée à une diminution des taux sériques de metformine lors du traitement à long terme, perte pondérale, diminution de l'appétit

Neuropathie périphérique chez les patients souffrant de carence en vitamine B_{12} (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** taux de vitamine B_{12}).

Hypomagnésémie dans un contexte de diarrhée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, et urticaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'emploi de certains agents antidiabétiques, particulièrement les sulfonylurées, peut potentialiser les effets de MINT-METFORMIN. L'administration simultanée de ces deux types d'agents 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 à des volontaires sains, les caractéristiques pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérées par la prise simultanée de metformine.

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 aux protéines sériques.

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 observé des diminutions de l'ASC et de la C_{max} du glyburide, mais celles-ci étaient hautement variables. 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 ses effets pharmacodynamiques, 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 des 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 de façon significative. 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 de façon significative. 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 ne soient altérés. Il semble que 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. Lors d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents, on a constaté 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. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude à doses uniques. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**) et d'adapter avec soin la dose de MINT-METFORMIN ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinifères (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Considérations posologiques)**.

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut réduire les effets hypoglycémiques de la metformine. La surveillance de la glycémie est recommandée, surtout lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est initiée, modifiée ou cessée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Surveillance et épreuves de laboratoire**), et la posologie de MINT-METFORMIN doit être ajustée au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Considérations posologiques**).

Autres médicaments

L'emploi de certains 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 hormonothérapies thyroïdiennes, p.ex., lévothyroxine, 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 en concomitance avec MINT-METFORMIN afin de préserver l'équilibre glycémique. Il peut s'avérer nécessaire de surveiller la glycémie plus souvent, surtout en début de traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**). Au besoin, ajuster la posologie de metformine en cours de traitement avec le produit médicinal respectif et lors de l'arrêt du traitement (**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Considérations posologiques**).

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent accroître le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Considérations posologiques**).

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 le chlorhydrate de metformine. Par conséquent, les personnes qui prennent de la phénprocoumone ou un autre anticoagulant (antivitamine K) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de leur rapport international normalisé (RIN) si elles reçoivent également du chlorhydrate de metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine peut provoquer un allongement important du temps de Quick, donc un accroissement du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.

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'examens 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 **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Rénal**).

Effets du médicament sur le mode de vie

Il faut conseiller aux patients traités par MINT-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 **CONTRE-INDICATIONS**). Le risque d'acidose lactique augmente avec l'intoxication par l'alcool, surtout en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. On recommande d'éviter la consommation d'alcool et de produits médicinaux contenant de l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut individualiser la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale qui réduira la glycémie de façon adéquate 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 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**).

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémiants 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Perte de la glycémie et **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

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

MINT-METFORMIN est essentiellement excrété par les reins, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'insuffisance de la fonction rénale. MINT-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients dont les taux de créatinine sérique se situent au-delà de limite supérieure de la normale pour leur âge (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Chez les patients âgés, on doit ajuster la dose de MINT-METFORMIN avec soin afin d'établir la plus petite dose pouvant exercer un effet adéquat sur la glycémie, car l'âge avancé est associé à une réduction de la fonction rénale et au risque de présenter une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme,** Acidose lactique). On ne doit pas initier le traitement par MINT-METFORMIN chez des patients de plus de 80 ans, sauf si la mesure de la clairance de la créatinine démontre que la fonction rénale n'est pas réduite, car les personnes âgées sont plus à risque de développer une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées** et **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

La prudence s'impose lors de l'administration concomitante de médicament(s) qui peuvent réduire la fonction rénale (comme les diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse) ou qui peuvent interférer avec la disposition de MINT-METFORMIN, comme les médicaments cationiques qui

sont éliminés par la sécrétion tubulaire rénale, à cause du risque accru de développer une acidose lactique pendant l'administration concomitante (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

On doit considérer un ajustement posologique de MINT-METFORMIN au besoin, lorsque MINT-METFORMIN est administré en concomitance avec des agents cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, ou avec des médicaments qui peuvent provoquer une hyperglycémie ou une hypoglycémie, surtout lors de l'initiation du traitement avec des médicaments pouvant interférer avec la metformine ou lors de la cessation de ces médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

Dose recommandée et ajustement posologique

La posologie habituelle est 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. Afin de réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements, on doit, dans la mesure du possible, prendre MINT-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) avec des aliments.

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

Aucune période de transition n'est généralement nécessaire lors du passage d'hypoglycémiants oraux standard à MINT-METFORMIN, sauf dans le cas du chlorpropamide, qui impose une surveillance au cours des 2 premières semaines en raison de la longue période de rétention du chlorpropamide dans l'organisme qui entraîne un chevauchement des effets médicamenteux pouvant comporter un risque d'hypoglycémie.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, on ne doit pas administrer MINT-METFORMIN chez cette population de patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Enfants**).

Personnes âgées (> 65 ans) : La dose de MINT-METFORMIN doit être ajustée avec soin chez les patients âgés pour établir la plus petite dose pouvant exercer un effet adéquat sur la glycémie, car la réduction de la fonction rénale est associée à l'âge avancée et au risque de présenter une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique). Chez les patients âgés, la dose initiale et la dose d'entretien de MINT-METFORMIN doivent être conservatrices, et tout ajustement de la dose doit être consécutif à une évaluation de la fonction rénale. On doit surveiller régulièrement la fonction rénale et, en règle générale, MINT-METFORMIN ne devrait pas être ajusté jusqu'à la dose maximale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Insuffisance rénale : MINT-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, dont la fonction rénale est inconnue ou chez les patients chez lesquels le taux de créatinine sérique est au-delà de la limite supérieure de la normale pour leur âge, en raison du risque d'acidose lactique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Insuffisance hépatique : MINT-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients présentant une grave dysfonction hépatique (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Puisque l'altération de la fonction hépatique a été associée à certains cas d'acidose lactique, on ne devrait pas utiliser MINT-METFORMIN chez des patients dont les examens cliniques ou biochimiques de maladie hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique**).

Dose oubliée
Le patient qui oublie de prendre ses comprimés MINT-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 MINT-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 prendre les mesures afin d'éliminer l'hypothèse d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement ainsi que 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme,** Acidose lactique). La metformine se prête à la dialyse, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. L'hémodialyse peut donc être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

Une pancréatite peut survenir en cas de surdose de metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique**).

Pour la prise en charge d'une surdose présumée du médicament, communiquer immédiatement avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action
MINT-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

Pharmacodynamie
Il n'existe de peu de données disponibles sur la relation entre les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, et, par conséquent, l'effet de la metformine sur le contrôle de la glycémie ne

peut être prédit à partir des seules données pharmacocinétiques. Les concentrations tissulaires de metformine dans les deux sites cibles, soit hépatique et musculaire, semblent être plus informatives; le profond compartiment de metformine alimentant ces tissus est critique et en lien avec les concentrations plasmatiques. Cette vision confirme les observations cliniques indiquant que l'effet hypoglycémiant de la metformine peut prendre un certain temps à effectuer tout son effet et aussi que l'effet n'est pas perdu immédiatement après l'arrêt du traitement.

Pharmacocinétique

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

Distribution : La liaison protéique est négligeable. La metformine se lie peu aux érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparait approximativement au même moment. Les globules rouges représentent vraisemblablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen (Vd) variait entre 63-276 l.

Métabolisme : La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre se situait entre 1 à 2 mcg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Excrétion : Le médicament est excrété 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant hermétique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé MINT-METFORMIN dosé à 500 mg renferme 500 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium et polyvinylpyrrolidone. Le comprimés MINT-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) dosés à 500 mg sont blancs et ronds avec un design de feuille gaufré sur un côté et l'inscription « 500 » du côté rainuré. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

Chaque comprimé MINT-METFORMIN dosé à 850 mg renferme 850 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium et polyvinylpyrrolidone. Le comprimés MINT-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) dosés à 850 mg sont blancs et oblongs avec un design de feuille gaufré sur un côté et l'inscription « 850 » de l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

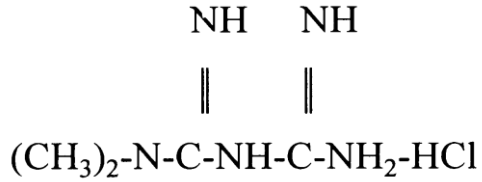
Dénomination commune : Chlorhydrate de metformine

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

Formule moléculaire : $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 165,62 (g/mol)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de metformine est une 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 : 218 °C -220 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude croisée comportant l'administration d'une seule dose a été menée auprès de volontaires sains des deux sexes, à jeun (n=21) et non à jeun (n=22), dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés MINT-METFORMIN (chlorhydrate de metformine, Mint Pharmaceuticals Inc., Canada) dosés à 500 mg avec celle des comprimés GLUCOPHAGE^{MD} (chlorhydrate de metformine, Sanofi-Aventis Canada Inc., Canada) dosés à 500 mg. Les résultats pour ces deux études sont résumés dans les tableaux suivants.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Metformine (Étude à jeun) (1 x 500 mg) À partir de données mesurées **Non corrigées pour la puissance** Moyenne géométrique (méthode des moindres carrés) Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimé de chlorhydrate de metformine dosé à 500 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.)	Comprimé Glucophage^{MD} dosé à 500 mg (acheté au Canada)	Rapport des moyennes géométriques (méthode des moindres carrés) en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng·h/mL)	7546,2 7766,8 (24,2)	7223,0 7602,3 (33,8)	104,48	97,51 – 111,94
ASC_∞ (ng·h/mL)	7730,0 7942,4 (23,6)	7411,6 7773,9 (32,8)	104,30	97,64 – 111,40
C_{max} (ng/mL)	1149,3 1189,7 (26,4)	1151,6 1211,8 (32,3)	99,79	93,42 – 106,60
T_{max}[§] (h)	3,00 (1,00 – 4,08)	2,50 (1,33 – 4,00)		
$T_{½}$* (h)	3,30 (24,5)	3,18 (25,9)		

[§] Exprimée en tant que valeur médiane (fourchette)

* Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Metformine (Étude non à jeun) (1 x 500 mg) À partir de données mesurées **Non corrigées pour la puissance** Moyenne géométrique (méthode des moindres carrés) Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimé de chlorhydrate de metformine dosé à 500 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.	Comprimé Glucophage[MD] dosé à 500 mg (acheté au Canada)	Rapport des moyennes géométriques (méthode des moindres carrés) en %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng·h/mL)	6217,2 6388,3 (23,4)	6284,9 6456,5 (23,2)	98,92	94,91 – 103,11
ASC_∞ (ng·h/mL)	6395,0 6562,4 (22,9)	6463,3 6631,3 (22,7)	98,94	95,08 – 102,97
C_{max} (ng/mL)	853,4 876,9 (23,5)	866,8 890,0 (23,5)	98,45	93,84 – 103,29
T_{max}[§] (h)	4,00 (1,50 – 5,00)	4,50 (1,00 – 5,00)		
$T_{½}$* (h)	3,17 (28,3)	3,23 (27,2)		

[§] Exprimée en tant que valeur médiane (fourchette)
* Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Les données ayant étayé l'homologation du chlorhydrate de metformine 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 et ayant 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 C^{14} 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. Par contre, 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 antihyperglycémiante de la metformine s'exerce probablement par l'intermédiaire de l'insuline :

La metformine améliore le coefficient K d'assimilation du glucose.
La metformine améliore le 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 anti-hypoglycémiantes.

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 phénéthylbiguanide.

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 néoglycogenèse 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 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 néoglycogenèse 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 lipogenèse 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 (DL_{50})

Animal	Voie sous-cutanée	Voie orale
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) Les doses suivantes de metformine n'ont occasionné aucun effet toxique organique :

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 4 groupes et traités aux doses suivantes:

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

En résumé, 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 hypoglycémiants 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

Chez l'homme, aucun effet indésirable sur la fonction hépatique ou rénale, sur le système hématopoïétique ou sur les vaisseaux sanguins n'a été rapporté.

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 du chlorhydrate de 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. Tératologie

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. 1977 July2:25-29.

2. Beckmann R. Résorbtion, distribution dans l`organisme et élimination de la Metformine. Diabétologia. 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. Jour. Diab. Hôtel-Dieu Paris. 1975; 239-258.

5. Bermond P, The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on this parameter. Xième Congrès Fédération Int. Diabétologie, Stockholm; 1967. Ed. Excerpa Medica F.Amsterdam; 1968.

6. Biron P. Metformin monitoring. C.M.A.J. 1980;123:11-12.

7. 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.

8. Canadian Diabetes Association. Nephropathy. Canadian Journal of Diabetes. 2003 Clinical Practice Guidelines;2013 :S142-144.

9. Canadian Diabetes Association. Pharmacologic management of type 2 diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013 :S61-68.

10. Canadian Diabetes Association. Physical activity and diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013 :S40-44..

11. Canadian Diabetes Association. Targets for glycemic control. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013 :S31-34.

12. Canadian Diabetes Association. Pre-existing diabetes and pregnancy. Canadian Journal of Diabetes. Clinical Practice Guidelines Expert Committee;2013 :S168-183.

13. Chan JCN, et al. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. Drug Safety, 1996 Aug; 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. Etude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N.N. Diméthylbiguanide, marqué au C_{14} Thérapie. 1961;109-120.

16. Cohen Y, et al. Etude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral marqué au C_{14}, le N.N. Diméthylbiguanide, après administrations répétées. Thérapie. 1968;23:1185-1191.

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 2002 July; (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. Etude du mode d'excrétion du N.N. Diméthylbiguanide chez le diabétique adulte. Thérapie. 1965;20:351-358.

20. 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.

21. Duval D. Contribution à l'étude de l'action hypoglycémiante 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 in Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium, series published by the 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, C.M.A.J. 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. Etat actuel de la question en France. Journées Annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. 1977;362-375.

30. 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.

31. Laurendeau Ed, et al: Traitement du diabPte sucré chez des patients âgés, hospitalisés avec le N.N. Diméthylbuguanide (GLUCOPHAGE). Hôpital Notre-Dame de la Merci. Montréal. 1970. Ref Lab. Franca (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 Jeunne C, et al: Les effets hyperglycémiants des médicaments. *Sem. Hop. Paris*. January 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 recherches Laval, Québec (1970). Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).

36. Meyer F, et al. Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanide hypoglycémiants. Journée annuelles de diabétologie de l'hôtel-Dieu. 1976;341-347.

37. Pelletier G, et al. Etude de toxicité chronique de N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de recherche Laval, Québec. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publiée).

38. Pelletier G, et al. Etude tératologique avec le N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec (1970). Ref. laboratoires Franca Inc. (non publiée).

39. Pignard P. Dosage spectrotométrique 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. Paper read in Moscow, April 1977, Unpublished.

43. Stowers JM. Long-term therapy with biguanides in Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium, series published by the 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.

49. Monographie de produit GLUCOPHAGE® (comprimés de chlorhydrate de metformine). Sanofi-Aventis Canada Inc. Date de révision : le 2 mars 2018 (Numéro de contrôle : 211582).

IMPORTANT : LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

MINT-METFORMIN
Comprimés de 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 MINT-METFORMIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire ce dépliant attentivement avant d'entamer votre traitement par MINT-METFORMIN et à chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il détient de nouveaux renseignements au sujet de MINT-METFORMIN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser MINT-METFORMIN :
MINT-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est utilisé, en association avec un régime alimentaire approprié, de l'exercice et d'une perte de poids, pour améliorer la glycémie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2.

Effets de MINT-METFORMIN :
Le corps des personnes atteintes de diabète de type 2 n'arrive pas à produire suffisamment d'insuline ou 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 pour votre diabète.

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).

MINT-METFORMIN permet de maîtriser votre glycémie.

Bien qu'on ne comprenne pas parfaitement le mode d'action du chlorhydrate de metformine, on croit que MINT-METFORMIN aide l'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.

Quels sont les ingrédients dans MINT-METFORMIN?

Ingrédient médicinal :
L'ingrédient médicinal de MINT-METFORMIN est le chlorhydrate de metformine.

Ingrédients non médicinaux :
Les comprimés MINT-METFORMIN contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium et polyvinylpyrrolidone.

MINT-METFORMIN est présenté dans les formes posologiques suivantes :
Comprimés dosés à 500 mg et 850 mg.

N'utilisez pas MINT-METFORMIN :
- si vous êtes atteint d'un diabète sucré instable ou insulinodépendant (type I).
- si vous souffrez d'une acidose métabolique (y compris une acidocétose diabétique, avec ou sans coma, ou des antécédents d'acidocétose, avec ou sans coma.
- si vous présentez des antécédents d'acidose lactique – (trop grande quantité d'acide dans le sang);
- si vous buvez beaucoup d'alcool (vous buvez régulièrement de l'alcool ou buvez parfois beaucoup d'alcool, beuverie);
- si vous souffrez de troubles hépatiques ou rénaux (grave dysfonction hépatique ou maladie de foie / maladie rénale ou insuffisance rénale);
- si vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (agents de contraste iodés);
- si vous êtes stressé ou vous présentez une infection grave ou un trauma;
- avant de subir une chirurgie ou en période de convalescence après la chirurgie;
- si vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- si vous présentez une hypersensibilité (votre tension artérielle est élevée) ou une allergie au chlorhydrate de metformine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du produit ou de son contenant;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez votre enfant;
- si vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une maladie qui peut causer de l'hypoxémie (faible taux d'oxygène dans le sang) comme une insuffisance cardiorespiratoire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- MINT-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 **Acidose lactique** ci-dessous).
- Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par MINT-METFORMIN (voir **Acide lactique** ci-dessous).

Pour éviter les effets secondaires et vous assurer de l'utilisation appropriée du médicament, parlez avec votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-METFORMIN. Parlez-lui de tous les problèmes de santé que vous avez.

Acidose lactique

MINT-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 MINT-METFORMIN en raison d'un risque accru d'acidose lactique si :
- vous avez des problèmes de reins ou des antécédents de maladie rénale;
- 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 présentez une acidose métabolique (p. ex. acidocétose diabétique)
- vous buvez beaucoup d'alcool (consommation régulière d'alcool ou consommation sporadique, mais excessive (alcoolisme périodique)
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (produits de contraste);
- vous devez subir une chirurgie et si vous êtes en période de convalescence après une chirurgie;
- 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 MINT-METFORMIN 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.

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Vous devriez aviser votre médecin si vous présentez une autre affection ou un autre trouble médical, y compris : carence en vitamine B_{12} ou anémie, consommation excessive d'alcool, allergies, ou hypothyroïdie (faibles taux d'hormones thyroïdiennes).

Si vous présentez une hypoglycémie (faibles taux de sucre dans le sang), vous ne devez pas conduire ni opérer de machinerie.

Obtenez d'abord l'accord de votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre tout médicament ou d'en cesser la prise.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé de toute la médication que vous prenez, y compris tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médicaments de santé naturelle.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec MINT-METFORMIN et exigent une surveillance étroite de votre dose ou de votre état :

- d'autres médicaments contre le diabète tels que le glyburide
- du furosémide (diurétiques (pilules d'eau), utilisés pour traiter l'œdème (rétention liquidienne), et l'hypertension)
- de la nifédipine (inhibiteurs calciques utilisés pour traiter l'hypertension, l'angine et le phénomène de Raynaud))
- des agents cationiques (p.ex., l'amiloride, la digoxine, la morphine, la procaïnamide, la quinidine, la quinine, la ranitidine, le triamtérène, le triméthoprime et le vancomycine)
- certains anticoagulants – médicaments pour éclaircir le sang -- (phenprocoumone ou autre anticoagulant antivitamine-K)
- des diurétiques (pilules d'eau), surtout les diurétiques de l'anse, qui peuvent accroître le risque d'acidose lactique (trop d'acide dans le sang) en raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale
- les 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 thiazidiques et autres diurétiques (qui favorisent l'élimination de l'eau);
  - les corticostéroïdes (comme la prednisone);
  - les phénothiazines (médicaments antipsychotiques);
  - les hormonothérapies thyroïdiennes (p. ex. lévothyroxine);
  - les œstrogènes (avec et sans progestogène) (hormones féminines)
  - les contraceptifs oraux;
  - la phénytoïne (médicament utilisé pour traiter l'épilepsie);
  - l'acide nicotinique (médicament utilisé pour prévenir et traiter la carence en niacine);
  - les sympathomimétiques;
  - les bloqueurs des canaux calciques (comme la nifédipine, l'amlodipine, la félodipine, le vérapamil, le diltiazem);
  - l'isoniazide (médicament utilisé pour traiter les infections actives de tuberculose);
  - les médicaments contre l'asthme comme le salbutamol ou le formotérol (agonistes des récepteurs bêta-2).
- Les inhibiteurs de l'ECA (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée)) peuvent abaisser la glycémie, si bien que leur emploi en association avec MINT-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 professionnel de la santé.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment prendre MINT-METFORMIN :
Les comprimés MINT-METFORMIN doivent être pris par voie orale (par la bouche).

Posologie habituelle :
Votre médecin vous indiquera la dose de médicament à prendre et le moment pour ce faire. Suivez les directives fournies par votre médecin. Prendre ce médicament avec des aliments réduira certains 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 PRENDR**E », 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Acidose lactique).

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de MINT-METFORMIN, consultez immédiatement votre médecin, communiquez avec le centre antipoison régional ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près, même en l'absence de signes d'inconfort ou d'intoxication.

Dose oubliée :
Si vous oubliez de prendre vos comprimés MINT-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

Quels sont les effets secondaires possibles avec l'emploi de MINT-METFORMIN?

Les effets secondaires décrits ci-après ne constituent pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lors de la prise de MINT-METFORMIN. Si vous ressentez tout effet secondaire qui ne soit pas énuméré ci-après, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également voir ***Mises en garde et précautions***.

Les effets secondaires fréquents de MINT-METFORMIN comprennent :

- les diarrhées
- 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 incommodent 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 de MINT-METFORMIN que vous prenez ou interrompre votre traitement de façon temporaire ou permanente.

Lorsque vous aurez pris la même dose de MINT-METFORMIN depuis plusieurs jours ou semaines, si l'un ou l'autre de ces effets secondaires réapparait, dites-le immédiatement à votre médecin. Une réapparition tardive de symptômes d'estomac peut être causée par une grave affection médicale (acidose lactique).

Rarement, MINT-METFORMIN peut, à lui seul, causer de l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). 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, le chlorhydrate de metformine peut provoquer un effet secondaire grave appelé *acidose lactique*. Cette maladie est causée par une accumulation d'acide lactique dans le sang qui peut entraîner de graves lésions.** Les cas d'acidose lactique associés à l'emploi de MINT-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 MINT-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 MINT-METFORMIN.

Votre peau pourrait être plus sensible au soleil lorsque vous prenez MINT-METFORMIN. Protégez votre peau contre le soleil.

Vous devrez également **cesser de prendre MINT-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 MINT-METFORMIN et communiquez 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	**Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou 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 (une accumulation d'acide lactique dans le sang) pouvant provoquer la mort ou une mortalité cardiovasculaire et s'accompagnant de symptômes tels que :** • faiblesse, fatigue ou inconfort marqué • douleur musculaire inhabituelle • difficulté à respirer • dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus • douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements ou de diarrhée • sensation de froid • étourdissements ou sensation de tête légère • irrégularité ou ralentissement du rythme cardiaque	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme / effet	**Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien**
Pancréatite (inflammation du pancréas) : grave douleur abdominale qui perdure et peut être accompagnée de vomissements; la douleur peut se propager vers le dos.	√
Anémie hémolytique (lorsque les globules rouges sont détruites plus rapidement que la moelle épinière peut les remplacer) : les symptômes peuvent inclure fatigue, pâleur, battements de cœur rapides, essoufflement, urine foncée, frissons et maux de dos.	√
Encéphalopathie (maladie du cerveau qui altère gravement la pensée) : Les symptômes neurologiques possibles incluent : faiblesse musculaire localisée, difficulté à prendre des décisions ou à se concentrer, contractions musculaires involontaires, tremblements, difficulté à respirer ou à avaler, crises convulsives.	√
Neuropathie périphérique (en raison de dommages à vos nerfs périphériques) : les signes et symptômes pourraient inclure l'apparition graduelle d'engourdissement, de fourmillements ou de picotements dans vos pieds ou vos mains, qui peuvent s'étendre dans les jambes et les bras, douleur aiguë (sensation de coups, de pulsations, d'engelure ou de brûlure), extrême sensibilité au toucher, manque de coordination et chutes, faiblesse musculaire ou paralysie si les nerfs moteurs sont affectés.	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de MINT-METFORMIN, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Si vous ressentez un symptôme ou vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas dans la liste précitée, ou qui devient suffisamment grave pour nuire à l'accomplissement de vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada en :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à la température ambiante (15 °C à 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.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de MINT-METFORMIN :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour le patient sur le médicament, en visitant le site de Santé Canada (http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php); le site Web du fabriquant (http://www.mintpharmaceuticals.com) ou en communiquant avec le promoteur, Mint Pharmaceuticals Inc., au : 1.877.398.9696

Ce feuillet a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Date de révision : le 25 juillet 2018