

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-METFORMIN

(chlorhydrate de metformine)

Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg

BP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antihyperglycémiant oral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
Canada
M8Z 2S6

Date de révision:
Le 24 juillet 2018

N° de contrôle : 217708

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	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE.....	21
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
STABILITÉ ET CONSERVATION	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ÉTUDES CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	28
BIBLIOGRAPHIE.....	31
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	35

PrMylan-Metformin

(metformine en comprimé, BP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg	<i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est indiqué pour améliorer la maîtrise glycémique chez les patients adultes souffrant de diabète sucré de type 2 sensible au chlorhydrate de metformine, stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, en complément à un régime alimentaire approprié, l'exercice et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie. MYLAN-METFORMIN peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques. MYLAN-METFORMIN peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de metformine n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 18 ans. MYLAN-METFORMIN ne doit pas être utilisé chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (< 18 ans)**).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques contrôlées portant sur l'emploi de metformine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes. Metformine est essentiellement excrétée par le rein, et parce que le risque de réactions indésirables graves au médicament est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, MYLAN-METFORMIN doit uniquement être utilisé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**). Parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale, MYLAN-METFORMIN doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés. Un traitement par MYLAN-METFORMIN ne doit pas être administré chez les patients de plus de 80 ans, à moins que la mesure de clairance de créatinine n'indique pas d'altération de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique, Populations particulières, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type 1);
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique compliquée ou non de coma (les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par administration d'insuline);
- Antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants;
- En présence d'une insuffisance rénale ou d'une méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatininémie dépassant la limite supérieure de l'écart normal; néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 µmol/L chez l'homme ou à 124 µmol/L chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance de la créatinine [< 60 mL/min]), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus myocardique aigu ou la septicémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- Consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique;
- Dysfonction hépatique grave (cet état ayant été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection);
- Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (il faut interrompre temporairement l'emploi de MYLAN-METFORMIN chez le patient qui fait l'objet d'examen radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie;
- Présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire;
- Déshydratation grave ou choc;
- Hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition de MYLAN-METFORMIN (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients);
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être avisés de ne pas conduire un véhicule ni utiliser de machines lorsqu'ils sont exposés à un risque d'hypoglycémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Hypoglycémie**).

Généralités

Sélection et suivi des patients :

Bien choisir les patients est important. Il est primordial d'accorder une attention stricte au régime alimentaire et d'établir la posologie du médicament avec soin. Il faut procéder à des examens de suivi réguliers.

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

Il importe d'accorder une attention particulière aux complications précoces et tardives du diabète (voir « **Surveillance et épreuves de laboratoire** »).

MYLAN-METFORMIN doit être jugé comme un traitement qui s'ajoute à un régime alimentaire approprié, et non qu'il est un substitut d'un tel régime.

Il faut cesser d'administrer MYLAN-METFORMIN si le patient présente une affection intercurrente aiguë, par exemple, une dysfonction hépatique cliniquement significative, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou toute autre affection compliquée d'hypoxémie.

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

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'une affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) chez un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré par la prise de MYLAN-METFORMIN, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes, des

cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin des concentrations de lactate, de pyruvate et de metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de MYLAN-METFORMIN immédiatement et les mesures de soutien appropriées doivent être appliquées.

États hypoxiques :

Le collapsus cardiovasculaire (choc) de toute causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus myocardique aigu 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 MYLAN-METFORMIN.

Système endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie

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

Le patient âgé, affaibli ou malnutri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne, ou hypophysaire, ou d'insuffisance hépatique ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémifiants. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez la personne âgée et chez celle qui prend des bêtabloquants.

Hypothyroïdie

La metformine entraîne une diminution du taux de thyroïdostimuline (la TSH qui maîtrise l'activité de la thyroïde) chez les patients souffrant d'hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Les résultats des études ont révélé que la metformine diminue les taux plasmatiques de TSH, souvent à des taux sous la normale lorsqu'elle est administrée à des patients atteints d'hypothyroïdie non traitée ou des patients atteints d'hypothyroïdie traitée efficacement avec la lévothyroxine. La diminution des taux plasmatiques de TSH n'est pas observée lorsque la metformine est administrée aux patients présentant un fonctionnement normal de la thyroïde. Il semble que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est nécessaire de surveiller régulièrement le taux de glycémie chez les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est entreprise, modifiée ou arrêtée (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire, 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 un traitement à MYLAN-METFORMIN. Cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à $5 \mu\text{g/mL}$.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 années-patients, et environ 0,015 morts par 1 000 années-patients) et s'observe principalement chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés, il faut surveiller de près la fonction rénale. Il ne faut pas entreprendre un traitement à MYLAN-METFORMIN chez les patients âgés de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale est normale, compte tenu que le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient recevant MYLAN-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 MYLAN-METFORMIN en présence de toute affection accompagnée d'hypoxémie, de déshydratation ou de septicémie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer MYLAN-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient recevant MYLAN-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, puisque l'alcool potentialise les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut renoncer temporairement à employer MYLAN-METFORMIN avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués ou toute intervention chirurgicale.

Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, des myalgies, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies résistant aux médicaments. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient devrait être averti qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration de MYLAN-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 des concentrations

sanguines de la metformine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose administrée de MYLAN-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 recevant MYLAN-METFORMIN, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de l'écart normal, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, notamment au mauvais équilibre du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut interrompre l'administration de MYLAN-METFORMIN immédiatement et appliquer les mesures de soutien générales doivent être appliquées sans tarder en présence d'une telle acidose. Comme le chlorhydrate de metformine se prête à la dialyse (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée.

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 MYLAN-METFORMIN immédiatement et le patient doit être immédiatement hospitalisé.

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 MYLAN-METFORMIN pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra reprendre la prise de MYLAN-METFORMIN une fois l'épisode aigu terminé.

La capacité des antidiabétiques oraux de ramener la glycémie au taux cible diminue chez bien des patients après une certaine période. Ce phénomène, qui peut être attribuable à l'évolution de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la sensibilité au médicament, est appelé échec secondaire et diffère de l'échec primaire qui est dû à l'inefficacité du traitement initial.

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

Taux de vitamine B₁₂

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

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 28 semaines, on a observé une diminution sous la normale du taux de vitamine B₁₂ sérique auparavant normal chez environ 7 % des participants recevant de la metformine, sans relever d'autres manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine causée par le facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble s'inverser rapidement à l'arrêt du traitement ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend MYLAN-METFORMIN (voir « **Surveillance et épreuves de laboratoire** »). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale.

L'administration prolongée de MYLAN-METFORMIN a été associée à une diminution de la concentration sérique de vitamine B₁₂, laquelle peut causer une neuropathie périphérique. On a rapporté des cas graves de **neuropathie périphérique** (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B₁₂ (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Appareil circulatoire

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, ayant entraîné la mort dans certains cas, ont été rapportés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Deux mécanismes ont été décrits pour l'induction de l'anémie hémolytique auto-immune par la metformine : la formation d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine ou la formation d'autoanticorps. Il est conseillé de surveiller les paramètres hématologiques (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 MYLAN-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Le traitement par MYLAN-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La prise de metformine peut entraîner une pancréatite (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Les cas de pancréatite rapportés se sont produits soit dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir **SURDOSAGE**), soit chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine qui ont présenté en même temps une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique, ce qui indique une accumulation de metformine dans l'organisme.

Fonction neurologique

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été rapportés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**).

Dans certains des cas rapportés, l'encéphalopathie n'était pas associée à une acidose lactique, une hypoglycémie ou une dysfonction rénale.

Considérations périopératoires

L'emploi de MYLAN-METFORMIN doit être temporairement interrompu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut interrompre l'emploi de MYLAN-METFORMIN deux jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement de ses reins a été vérifié.

Fonction rénale

Une partie substantielle de la dose de MYLAN-METFORMIN administrée étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de l'écart normal pondéré en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir MYLAN-METFORMIN. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose administrée de MYLAN-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 MYLAN-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 à MYLAN-METFORMIN, puis tous les 6 mois par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale.

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

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

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

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

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

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 temporairement interrompre l'administration de MYLAN-METFORMIN au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement antidiabétique qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de metformine chez les femmes enceintes. MYLAN-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 aucun effet tératogène sur les petits de la rate et de la lapine. La détermination des concentrations foetales de metformine a permis de constater que la barrière placentaire s'oppose partiellement au passage de ce produit. Étant donné que les résultats des études chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, l'emploi de MYLAN-METFORMIN est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes qui allaitent : Les résultats d'études ayant porté sur l'emploi de la metformine chez la rate en lactation indiquent que ce produit est excrété dans le lait en concentration comparable à la concentration plasmatique de metformine. Le chlorhydrate de metformine est également excrété dans le lait maternel humain en très faibles quantités. MYLAN-METFORMIN est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les essais cliniques comparatifs ayant porté sur l'emploi de MYLAN-METFORMIN ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune. On sait que la metformine est excrétée en grande partie par le rein, aussi il ne faut utiliser ce produit que chez le patient dont la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'effet indésirable grave est plus grand en présence d'atteinte rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction rénale). Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer MYLAN-METFORMIN avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il ne faut pas entreprendre un traitement par MYLAN-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients

âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (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. MYLAN-METFORMIN doit être soigneusement ajusté afin d'adapter soigneusement la dose minimale pour un effet glycémique adéquat. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale de MYLAN-METFORMIN au patient âgé (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 dernière mesure peut être particulièrement utile à l'évaluation de l'équilibre du diabète sur une longue période. Le dosage périodique de la glycémie dans le sang et/ou dans l'urine est nécessaire afin de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**, Perte de l'équilibre glycémique).

Une évaluation plus fréquente de la glycémie devrait être envisagée lorsque l'administration de MYLAN-METFORMIN est concomitante à celle de médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinaires ou à celle de médicaments qui causent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement au début du traitement avec le(s) médicament(s) qui peuvent causer une interaction (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 hémocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins 1 fois par année (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire et Fonction rénale**). L'anémie mégaloblastique est rarement liée au traitement par la metformine (chlorhydrate de metformine), mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été rapportés dans quelques cas, et le traitement prolongé par MYLAN-METFORMIN a été associé à une réduction de la concentration sérique de vitamine B₁₂. Il convient donc de mesurer périodiquement la concentration sérique de vitamine B₁₂ chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par GLUCOPHAGE, particulièrement ceux qui souffrent d'anémie ou d'une neuropathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme**, Taux de vitamine B₁₂).

La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie, EFFETS INDÉSIRABLES** et **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**).

Chez les patients qui reçoivent un traitement par la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée, particulièrement lorsque l'hormonothérapie est amorcée, modifiée ou interrompue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine**).

Les personnes qui prennent la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K en concomitance avec MYLAN-METFORMIN doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) (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 MYLAN-METFORMIN (chlorhydrate de metformine). L'acidose lactique entraîne la mort dans environ 50 % des cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique**).

Les réactions indésirables les plus fréquemment associées au traitement par MYLAN-METFORMIN sont : diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie et flatulence.

Les réactions indésirables les plus courantes menant à l'interruption du traitement par MYLAN-METFORMIN sont des troubles gastro-intestinaux, décrits comme suit : diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale et dyspepsie.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux constatés dans le cadre d'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 déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Les essais cliniques qui constituaient la base de l'approbation pour la soumission initiale de MYLAN-METFORMIN ne sont pas disponibles (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les effets indésirables suivants (une combinaison d'essais cliniques et de données après la commercialisation) ont été rapportés pour metformin :

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 la metformine et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec le temps. Il peut parfois se révéler utile de réduire temporairement la dose administrée pour les atténuer.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de prendre la metformine (chlorhydrate de metformine) avec les repas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

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

Pour ce qui est des patients dont le diabète est équilibré grâce à MYLAN-METFORMIN, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux vagues ne devrait pas être imputée au traitement antidiabétique, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue.

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

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

Appareil circulatoire : Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B₁₂ a baissé sous la normale sans entraîner de symptôme chez environ 9 % des patients qui prenaient de la metformine seule et chez 6 % de ceux qui recevaient l'association metformine-sulfonylurée, et la concentration sérique d'acide folique n'a pas diminué considérablement. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégalo-blastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas de la sorte dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), et la fréquence de neuropathie observée dans les essais cliniques n'a pas augmenté. Les données recueillies après la commercialisation font toutefois état de cas graves de neuropathie périphérique chez des patients sous metformine

présentant une carence en vitamine B₁₂ (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Taux de vitamine B₁₂**).

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

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

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Troubles de l'appareil circulatoire et du système lymphatique : anémie hémolytique, ayant causé la mort dans certains cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire**).

Réactions gastro-intestinales : Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale supérieure, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements

Troubles hépatobiliaires : Anomalies lors des tests de la fonction hépatique ou hépatite qui se résorbe après interruption de la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique induite par le médicament, hépatite, pancréatite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Investigations : Augmentation du taux d'acide lactique dans le sang

Diminution des taux de thyroïdostimuline chez les patients avec une hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie et Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Troubles de la fonction neurologique : Encéphalopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système neurologique**).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique, diminution d'absorption de la vitamine B₁₂ avec diminution des taux sériques lors d'une utilisation à long terme de la metformine, perte de poids, diminution de l'appétit

Neuropathie périphérique chez les patients qui présentent une carence en vitamine B₁₂ (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Taux de vitamine B₁₂**).

Hypomagnésémie causée par la diarrhée.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Certains agents antidiabétiques, particulièrement les sulfonylurées, peuvent potentialiser les effets de la metformine. L'administration simultanée de la metformine et d'une sulfonylurée peut occasionner une réaction hypoglycémique, surtout chez le patient qui prend d'autres médicaments ayant eux-mêmes le pouvoir de potentialiser les effets des sulfonylurées, par exemple les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol.

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

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

Interactions médicament-médicament

Glyburide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des patients atteints de DNID, l'administration concomitante de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de la metformine. On a cependant observé des diminutions hautement variables de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du glyburide en fonction du temps (ASC) et de la concentration maximale (C_{max}) de cette substance. Étant donné que l'étude comportait l'administration de doses uniques et compte tenu de l'absence de corrélation entre la concentration sanguine de glyburide et les effets pharmacodynamiques de ce produit, la portée clinique de l'interaction observée est nébuleuse.

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires en santé, l'administration concomitante de metformine et de furosémide s'est traduite par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. D'une part, le furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sérique de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'excrétion rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC habituellement observées après l'administration de furosémide seul,

tandis que la demi-vie de ce produit a diminué de 32 % sans que l'excrétion rénale du furosémide ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée relative à l'interaction consécutive à l'administration concomitante de metformine et de furosémide sur une longue période.

Nifédipine : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires en santé, l'administration concomitante 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 T_{max} et la demi-vie de ce produit ne soient altérés. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, elle 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, triméthoprim 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 prise par voie orale s'est produite chez des volontaires sains. Dans les études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents, on a observé 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 portant sur des 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 metformine 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 diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Les taux de glycémie doivent être surveillés, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est amorcée, modifiée ou interrompue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**) et la dose de MYLAN-METFORMIN doit être ajustée au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Autres médicaments :

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénothiazine, les médicaments employés dans l'hormonothérapie substitutive comme la lévothyroxine, les oestrogènes, les associations oestroprogestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent quant à eux diminuer la glycémie. Il convient de surveiller

étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et MYLAN-METFORMIN afin de préserver l'équilibre glycémique. Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut être nécessaire, surtout au début du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**). Si nécessaire, ajuster la posologie de la metformine pendant le traitement avec le médicament correspondant et à son interruption (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à altérer 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 MYLAN-METFORMIN. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) chez les personnes qui prennent de la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K si elles reçoivent simultanément MYLAN-METFORMIN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**). Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par MYLAN-METFORMIN peut en outre provoquer un allongement important du temps de Quick, donc un accroissement du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

La réalisation d'exams 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, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et Fonction rénale**).

Effets du médicament sur le mode de vie

Il faut conseiller au patient prenant de la metformine 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 est augmenté en cas d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé 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 adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Appareil digestif**).

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémisants 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 (HbA1C), 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 l'équilibre glycémique 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.

MYLAN-METFORMIN est essentiellement excrété par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale.

L'emploi de MYLAN-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale pour leur âge (voir **CONTREINDICATIONS**).

Chez les patients âgés, MYLAN-METFORMIN doit être soigneusement adapté afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale et à un risque de développer une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique**). Il ne faut pas entreprendre un traitement par MYLAN-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées et Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Il faut être prudent lors d'une administration concomitante de médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse) ou qui peuvent interférer avec l'élimination de MYLAN-METFORMIN, notamment les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, en raison du risque accru de développer une acidose lactique lors d'une administration concomitante (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques et Autres médicaments**).

Un ajustement de la dose de MYLAN-METFORMIN doit être envisagé au besoin lorsque le traitement par MYLAN-METFORMIN est concomitant à la prise de médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinaires ou à celle de médicaments qui causent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement au début du traitement par le(s) médicaments qui peuvent causer une interaction et lorsque le traitement est interrompu (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques et Autres médicaments**).

Dose recommandée et ajustement de la posologie

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

Passage d'un autre antidiabétique à la metformine

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

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

Personnes âgées (> 65 ans) : MYLAN-METFORMIN doit être soigneusement ajusté chez les patients âgés afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, en raison d'une fonction rénale altérée associée au vieillissement et du risque de développement d'acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique**).

Chez les patients âgés, la dose initiale et d'entretien de MYLAN-METFORMIN doit être modérée, et tout ajustement de la posologie doit reposer sur une évaluation rigoureuse de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement et en règle générale, MYLAN-METFORMIN ne doit pas être dosé à la posologie maximale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

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

Insuffisance hépatique : L'emploi de MYLAN-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de trouble hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**) puisque dans certains cas le trouble hépatique grave est associé à une acidose lactique. MYLAN-METFORMIN ne devrait donc pas être administré à des patients dont les résultats cliniques ou les épreuves de laboratoire révèlent une maladie hépatique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Dose oubliée

Le patient qui oublie de prendre ses comprimés MYLAN-METFORMIN doit attendre l'heure habituelle de la prochaine dose. 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 de MYLAN-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 et des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées.

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 par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

Une pancréatite peut survenir dans le cas d'un surdosage de metformine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MYLAN-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.

Pharmacodynamique

Il existe peu de données sur la relation entre pharmacodynamique et pharmacocinétique, et l'effet de la metformine sur le contrôle de la glycémie ne peut donc pas être prédit à partir des seules données pharmacocinétiques. Les concentrations tissulaires de metformine dans les doubles sites cibles du foie et des muscles semblent fournir plus d'informations, et le compartiment profond de metformine approvisionnant ces tissus est essentiel et lié aux concentrations plasmatiques. Ce point de vue corrobore l'observation clinique voulant que l'action hypoglycémiante de la metformine prend du temps pour pleinement s'exprimer et aussi que l'activité n'est pas immédiatement perdue lors du retrait du médicament.

Pharmacocinétique

Absorption : L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur environ 6 heures.

Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les érythrocytes. Le pic glycémique est plus faible que le pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges sont plus susceptibles de représenter un compartiment secondaire de distribution. Le volume moyen de distribution (Vd) se situait entre 63 et 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'équilibre s'étend environ de 1 à 2 µg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir **MISES EN GARDES 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.

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé de MYLAN-METFORMIN (merformine en comprimé, BP) dosé à 500 mg est pelliculé, de forme ronde biconvexe et de couleur blanche. Il a un parfum de mûre et porte les inscriptions « MF » et « 1 » séparées par une rainure d'un côté et la lettre « G » de l'autre.

Le comprimé de MYLAN-METFORMIN (merformine en comprimé, BP) dosé à 850 mg est pelliculé, a la forme d'une capsule biconvexe et est de couleur blanche. Il a un parfum de mûre et porte l'inscription « MF2 » d'un côté et la lettre « G » de l'autre.

MYLAN-METFORMIN en comprimés de 500 et de 850 mg est disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Mylan-Metformin 500 mg est aussi disponible en flacons de 360.

COMPOSITION : Chaque comprimé pelliculé de MYLAN-METFORMIN dosé à 500 mg contient 500 mg de chlorhydrate de metformine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, povidone, arôme artificiel de mûre, dioxyde de titane, macrogol et talc.

Chaque comprimé pelliculé de MYLAN-METFORMIN dosé à 850 mg contient 850 mg de chlorhydrate de metformine ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, povidone, arôme artificiel de mûre, dioxyde de titane, macrogol et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

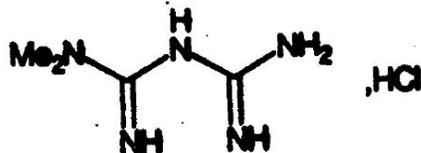
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Dénomination commune : chlorhydrate de metformine

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

Formule moléculaire : $C_4H_{11}N_5$, HCl

Formule développée :



Masse moléculaire : 165,6

Description: La metformine est une poudre cristalline blanche, inodore ou presque inodore, hygroscopique, soluble dans de parties d'eau, légèrement soluble dans l'éthanol / (96 %), pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther. Le coefficient de partage (octanol / eau) est de 1,43 et il est déterminé au moyen d'un tampon de phosphate au pH de 7,3. Le pH d'une solution aqueuse se situe entre 6 et 7 et le pKa est de 2,8 et 11,5 (32 °C). Le point de fusion est d'environ 225 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée, en deux périodes et à dose unique, a été menée auprès de 18 volontaires sains, à jeun, de sexe masculin. Le taux et l'étendue d'absorption de la metformine ont été mesurés et comparés après l'administration par voie orale d'une dose unique (2 x comprimés de 500 mg) de GLUCOPHAGE™ (chlorhydrate de metformine) et de MYLAN-METFORMIN (chlorhydrate de metformine). Les résultats de ces données mesurées sont résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU 1 : DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENNES

Comprimés de metformine
(2 x 500 mg)
D'après des données mesurées

Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)

	MYLAN-METFORMIN Mylan Pharmaceuticals ULC (comprimé dosé à 2 x 500 mg)	GLUCOPHAGE Marion Merrell Dow, Canada (comprimé dosé à 2 x 500 mg)	Rapport produit générique/ produit de marque (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _(0-T) (ng.h.mL ⁻¹)	10938,0 11287,4 (25,8)	10301,0 10645,5 (27,0)	106	95,3 – 116,7
ASC _(0-inf) (ng.h.mL ⁻¹)	11158,98 11526,7 (25,6)	10509,1 10886,3 (26,5)	106	95,5 – 116,3
C _{max} (ng.mL ⁻¹)	1826,2 1890,0 (24,6)	1719,9 1807,4 (34,7)	106	90,4 – 118,8
T _{max} (h)*	2,01 (0,87)	2,36 (0,84)		
T _{1/2} (h)*	5,44 (0,82)	5,71 (1,05)		

* Le T_{max} et la T_{1/2} sont présentés sous forme de moyennes arithmétiques (écart type).

Les données ayant étayé l'homologation de la 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 qui ont été traités par la metformine après l'échec d'un régime alimentaire seul a révélé :

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe traité par la metformine (29,8 manifestations/1 000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (43,3 manifestations/1 000

années-patients), $p = 0,0023$, et les groupes traités par une sulfonyleurée et insulinothérapie combinées (40,1 manifestations/1 000 années-patients), $p = 0,0034$;

- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe traité par la metformine (7,5 cas/1 000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (12,7 cas/1 000 années-patients), $p = 0,017$. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par la metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonyleurée ou l'insuline;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe traité par la metformine (13,5 cas/1 000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (20,6 cas/1 000 années-patients), $p = 0,011$, et les groupes traités par une sulfonyleurée et insulinothérapie combinées (18,9 cas/1 000 années-patients), $p = 0,021$;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe traité par la metformine (11 cas/1 000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (18 cas/1 000 années-patients), $p = 0,01$. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par la metformine et les groupes ayant été soumis à un traitement intensif par une sulfonyleurée ou l'insuline.
- Aucune différence significative n'a été notée entre le groupe traité par la metformine et le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire pour ce qui est des autres paramètres d'évaluations combinés (AVC, angiopathie périphérique et complications microangiopathiques).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

Les résultats d'études menées chez des animaux à l'aide de la technique de marquage au C14 ont permis de constater que la metformine ne se concentrait pas dans les cellules hépatiques et qu'elle n'était pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

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

Chez l'animal en santé, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie

d'une espèce animale à l'autre. Les animaux atteints de diabète provoqué expérimentalement sont nettement plus sensibles à la metformine, à condition qu'il y ait toujours sécrétion d'insuline.

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

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

Chez l'animal en santé, l'administration de metformine n'a que peu d'effet sur les réserves hépatiques de glycogène. L'emploi de doses faibles ou modérées n'entraîne aucune modification de ces réserves, alors que celui de doses élevées se rapprochant de la dose létale occasionne une diminution de ces réserves, qui précède la chute de la glycémie. Cette réaction illustre le mécanisme de défense sous-tendant la mobilisation des réserves de l'organisme à des fins antihypoglycémiantes.

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

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

La clairance rénale de la metformine de 450 mL/min semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament dans l'organisme. Les méthodes de dépistage fondées sur le radiomarquage ou le dépistage chimique n'ont pas permis de trouver de métabolites de la metformine.

L'examen radiochromatographique des urines révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel le R_f correspond toujours à celui de la metformine pure. L'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun signe d'accumulation.

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

On n'observe une inhibition de la néoglycogénèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

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

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

L'inhibition de la lipogénèse stimulée par l'insuline, un effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Cet effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez le diabétique obèse qui reçoit un biguanide.

TOXICOLOGIE

1. Toxicité chez l'animal

Toxicité aiguë (DL₅₀)

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

Toxicité chronique

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

Rat	125 mg/kg par voie orale pendant 1 an
Lapin	100 mg/kg par voie orale pendant 1 an
Chien	50 mg/kg par voie sous-cutanée pendant 2 ans

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

B) Des chercheurs ont étudié durant 9 mois les effets de la metformine chez 80 rats mâles et femelles, répartis en 4 groupes traités aux doses suivantes :

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

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

C) Une étude sur la toxicité chronique d'une durée de 9 mois a été menée chez 16 chiens beagle, malgré l'intolérance complète avérée de cette espèce de chien aux hypoglycémifiants administrés par voie orale. Des troubles trophiques et neurologiques accompagnés de cachexie ont rapidement entraîné la mort des chiens. Au cours des périodes d'administration de la metformine, les résultats des analyses de laboratoire étaient normaux. Les concentrations enzymatiques étaient quelque peu élevées, mais il est difficile de leur attribuer une portée pathologique, étant donné que les valeurs obtenues pour le groupe témoin étaient du même ordre.

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

2. Toxicité chez l'humain

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

La fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1 000 années-patients) chez les personnes qui reçoivent de la metformine.

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

3. Effets tératogènes

Des études de tératologie ont été menées chez des rates albinos, qu'on avait réparties en 3 groupes.

On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées n'a été relevée. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés.

Les taux de mortalité étaient à peu près les mêmes pour les deux groupes ayant reçu de la metformine et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les deux groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de 10 ratons vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans ce groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des ratons nés de mères traitées par la metformine était en outre inférieur au poids des ratons issus du groupe témoin.

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Alberti KGM, *et al.* Lactic Acidosis. *The Lancet* 2 juillet 1977;25-29.
2. Beckmann R. Résorption, distribution dans l'organisme et élimination de la Metformine. *Diabetologia* 1969;5:318-324.
3. Benoit R, *et al.* Acidose lactique et phenformine. *L'Union Médicale du Canada* 1976;105:1810-1814.
4. Berger W, *et al.* Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides. *Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu Paris* 1975;239-258.
5. Bermond P. The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on this parameter. XI^e Congrès Fédération Int. Diabétologie, Stockholm, 1967. Ed. Excerpta Medica F.Amsterdam, 1968.
6. Biron P. Metformin monitoring. *CMAJ* 1980;123:11-12.
7. Bouaziz P. Apport à l'étude de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sous thérapeutique diabétique. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1966.
8. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines. Nephropathy. *Canadian Journal of Diabetes* 2013:S142-144.
9. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2013:S61-68.
10. Canadian Diabetes Association. Physical activity and diabetes. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003 Clinical Practice Guidelines: 2013:S40-44.
11. Canadian Diabetes Association. Targets for glycemic control. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003 Clinical Practice Guidelines: 2013:S31-34.
12. Canadian Diabetes Association. Preexisting 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* Août 1996;15(2):135-157.
14. Cohen RD. The relative risks of different biguanides in the causation of lactic acidosis. *Research and Clinical Forums* 1979;1(4):125-134.

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

28. Irsigler K. Glucoseutilisation and Plasmaliporide bei adiposen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanide (GLUCOPHAGE®). *Wiener Med Wsch* 1969;119:191-194.
29. Isnard F, *et al.* Acidose lactique et biguanides. État actuel de la question en France. *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu* 1977;362-375.
30. Joncas F. Évaluation clinique de GLUCOPHAGE® pour le traitement du diabète de l'adulte. Hôpital Maisonneuve, Montréal. *L'Union Médicale du Canada*, Janvier 1972.
31. Laurendeau E, *et al.* Traitement du diabète sucré chez des patients âgés, hospitalisés avec le N.N. Diméthylbiguanide (GLUCOPHAGE®). Hôpital Notre-Dame de la Merci, Montréal, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
32. Lefebvre P, *et al.* Le mécanisme d'action des biaguanides. Biguanides et sécrétion insulinique. *Congrès International de Diabétologie de Rémini*, 1968.
33. Le Jeune C, *et al.* Les effets hyperglycémians des médicaments. *Sem Hop Paris*, Janvier 1994;100-107.
34. Mainguet P, *et al.* *Le diabète* 1972;20(1):39.
35. McKlish A. Toxicité du N.N. Diméthylbiguanide chez le chien Beagle. Centre de Recherche Laval, Québec, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
36. Meyer F, *et al.* Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanide hypoglycémians. *Journée Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu* 1976;341-347.
37. Pelletier G, *et al.* Étude de toxicité chronique de N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
38. Pelletier G, *et al.* Étude tératologique avec le N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec, 1970. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
39. Pignard P. Dosage 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. Moscou, avril 1977. Article non publié.

43. Stowers JM. Long-term therapy with biguanides. Dans : *Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium*, série publiée par la Royal Society of Medicine. 1981;48:49-57.
44. Stowers JM, *et al.* Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977;14:41-56.
45. Vague P. Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses. *Le diabète* 1970;18:35-39.
46. Vermulen A, *et al.* Influence of dimethylbiguanide (metformin) on carbohydrate metabolism in obese, non diabetic women. *Diabetologia* 1972;8:8-11.
47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998;352:854-865.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837-853.
49. Monographie de produit de GLUCOPHAGE[®], sanofi-aventis Canada inc., N° de contrôle 211582, 2 mars 2018.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LA MÉDICATION DU PATIENT

^{Pr}MYLAN-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 MYLAN-METFORMIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre MYLAN-METFORMIN et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Communiquez avec votre professionnel de soins de santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement, et demandez s'il existe de nouvelles informations concernant MYLAN-METFORMIN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser MYLAN-METFORMIN:

On emploie MYLAN-METFORMIN (chlorhydrate de metformine), en complément d'un régime alimentaire, d'un programme d'exercice et d'une baisse de poids appropriés, pour améliorer la glycémie chez les adultes souffrant de diabète sucré de type 2.

Effets de MYLAN-METFORMIN:

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

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

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

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

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

Quels sont les ingrédients contenus dans MYLAN-METFORMIN? :

Ingrédient médicamenteux :

L'ingrédient médicamenteux de MYLAN-METFORMIN est le chlorhydrate de metformine.

Ingrédients non médicamenteux :

Les comprimés de MYLAN-METFORMIN contiennent les ingrédients non médicamenteux suivants : stéarate de magnésium, povidone, arôme artificiel de mûre, dioxyde de titane, macrogol et talc.

MYLAN-METFORMIN vient dans les formes posologiques suivantes :

MYLAN-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est formulée dans 500 mg et 850 mg, comprimés pour administration orale

500 mg: flacons de 100, 360 et 500 comprimés. 850 mg: flacons de 100 et de 500 comprimés.

Vous ne devez pas prendre MYLAN-METFORMIN si :

- vous souffrez d'une acidose (y compris une acidocétose diabétique avec ou sans coma ou des antécédents
- d'acidocétose avec ou sans coma
- vous avez des antécédents d'acidose lactique – trop grande quantité d'acide dans le sang);

- consommez beaucoup d'alcool, (c.-à-d. que vous en prenez de façon excessive pendant de courtes périodes ou que vous buvez de façon continue);
- vous avez des problèmes de foie ou de rein (trouble hépatique grave ou maladie du foie, ou encore maladie ou insuffisance rénale);
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (agents de contraste iodé);
- vous êtes stressé, souffrez d'une infection grave ou avez un traumatisme;
- vous devez subir une chirurgie ou êtes en convalescence après votre chirurgie;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- vous présentez une hypersensibilité (hypertension artérielle) ou une allergie au chlorhydrate de metformine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du produit ou de son contenant;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez (donnez le sein);
- vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une maladie qui peut causer l'hypoxémie (faible niveau d'oxygène dans le sang) comme une insuffisance cardiorespiratoire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par MYLAN-METFORMIN (voir la section Acidose lactique ci-dessous).

Pour éviter tout effet secondaire et garantir un usage approprié, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MYLAN-METFORMIN. Discutez avec lui de tout problèmes de santé ou autre que vous pourriez éprouver.

Acidose lactique

L'emploi de MYLAN-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 MYLAN-METFORMIN en raison d'un risque accru d'acidose lactique si :

- Avez des problèmes de reins ou des antécédents de maladie rénale;
- Êtes âgé de 80 ans ou plus et vous n'avez PAS subi de test visant à évaluer votre fonction rénale;
- Souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- Souffrez d'une maladie du foie;
- Souffrez d'une acidocétose métabolique (acidocétose diabétique);
- Consommez beaucoup d'alcool, c.-à-d. que vous en prenez de façon excessive pendant de courtes périodes ou que vous buvez de façon continue;
- Devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (produits de contraste);
- Devez subir une chirurgie ou êtes en période de convalescence après cette chirurgie;
- 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 MYLAN-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 devez connaître :

Vous devez informer votre médecin de tout trouble médical, y compris : une carence en vitamine B₁₂ ou de l'anémie, une consommation excessive d'alcool, des allergies, une hypothyroïdie (niveaux faibles d'hormones thyroïdiennes).

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

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous souffrez d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments ci-dessous peuvent interagir avec MYLAN-METFORMIN; il faut donc surveiller étroitement votre dose ou état de santé :

- Autres médicaments contre le diabète tels que le glyburide;
- Furosémide (diurétiques (pilules pour éliminer l'eau), utilisé pour l'oedème (rétention d'eau) et l'hypertension);
- Nifédipine (bloqueurs calciques utilisés contre l'hypertension artérielle; l'angine; le phénomène de Raynaud)
- Agents cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterène, triméthoprim et vancomycine);
- Certains anticoagulants (phenprocoumone ou d'autres anticoagulants antivitamine K);
- Certains diurétiques (pilules pour éliminer l'eau), en particulier des diurétiques de l'anse, pouvant accroître le risque d'acidose lactique (trop d'acide dans le sang) en raison de leur susceptibilité à diminuer la fonction rénale;
- D'autres médicaments qui ont tendance à augmenter la glycémie (c'est-à-dire le taux de sucre dans le sang) et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique; en voici quelques exemples :
 - les diurétiques thiazidiques et autres (qui favorisent l'élimination de l'eau);
 - les corticostéroïdes (comme la prednisone);
 - les phénothiazines (médicaments antipsychotiques);
 - les médicaments de substitution de l'hormone thyroïdienne comme la lévothyroxine;
 - les oestrogènes avec et sans progestogène (les hormones féminines);
 - les contraceptifs oraux;
 - la phénytoïne (médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie);
 - l'acide nicotinique (médicament utilisé dans la prévention et le traitement de la carence en niacine);
 - les sympathomimétiques;
 - les bloqueurs des canaux calciques (comme nifédipine, amlodipine, félodipine, verapamil, diltiazem);
 - l'isoniazide (médicament utilisé dans le traitement des infections par la tuberculose active);
 - 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 (haute tension artérielle) peuvent abaisser la glycémie, si bien que leur emploi en association avec MYLAN-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 MYLAN-METFORMIN :

Les comprimés de MYLAN-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 ses directives. Prenez MYLAN-METFORMIN avec des aliments afin de réduire les symptômes tels que les nausées et les vomissements.

Surdose :

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

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

Si vous croyez avoir pris une dose trop élevée de MYLAN-METFORMIN, consultez immédiatement votre médecin, communiquez avec le centre antipoison régional ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus près et ce, même si vous ne présentez aucun signe d'inconfort ou d'empoisonnement.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre vos comprimés MYLAN-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 de MYLAN-METFORMIN?

*La liste qui suit n'est pas une liste exhaustive des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MYLAN-METFORMIN. Si vous éprouvez tout effet secondaire non mentionné ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section **Mises en garde et précautions**.*

Les effets secondaires fréquents de MYLAN-METFORMIN comprennent :

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

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

Une fois que vous prenez la même dose de MYLAN-METFORMIN pendant plusieurs jours ou semaines, si l'un de ces effets secondaires réapparaît, avisez immédiatement votre médecin. Une réapparition tardive de symptômes à l'estomac peut être causée par un problème médical grave (acidose lactique).

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

Acidose lactique : Dans de rares cas, MYLAN-METFORMIN peut provoquer un effet secondaire grave appelé acidose lactique. Cette maladie est causée par une accumulation d'acide lactique dans le sang et peut entraîner de graves lésions. Les cas d'acidose lactique associés à l'emploi de MYLAN-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 MYLAN-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 MYLAN-METFORMIN.

Votre peau pourrait être plus sensible au soleil pendant la prise de Mylan-Metformin. Protégez votre peau contre le soleil.

Vous devrez également cesser de prendre MYLAN-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.

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptômes / effets	Cessez de prendre le médicament et téléphoner à votre médecin ou à votre pharmacien
Peu fréquent	
Faiblesse, fatigue ou inconfort marqué	✓
Douleur musculaire inhabituelle	✓
Difficulté à respirer	✓
Dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus	✓
Sensation de froid	✓
Étourdissements ou sensation de tête légère	✓
Irrégularité ou ralentissement soudain du rythme cardiaque	✓
Rare	
Acidose lactique (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	✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense prolongée, parfois accompagnée de vomissements; la douleur peut irradier dans le dos.	✓
Anémie hémolytique (destruction trop rapide des globules rouges, que la moelle osseuse n'arrive pas à remplacer) : les symptômes peuvent comprendre la fatigue, un teint pâle, un rythme cardiaque rapide, un essoufflement, une urine foncée, des frissons et des maux de dos.	✓
Encéphalopathie (affection du cerveau qui altère gravement la pensée) : les symptômes neurologiques possibles comprennent une faiblesse musculaire localisée, une altération du jugement ou des difficultés de concentration, des spasmes involontaires, des tremblements, de la difficulté à parler ou à avaler et des convulsions.	✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptômes / effets	Cessez de prendre le médicament et téléphoner à votre médecin ou à votre pharmacien
<p>Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : les signes et symptômes peuvent comprendre un engourdissement progressif, des picotements ou des fourmillements aux pieds ou aux mains et qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras, des douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles ou une sensation de froid douloureux ou de brûlure, une sensibilité extrême au toucher, un manque de coordination et des chutes, une faiblesse musculaire ou une paralysie lorsque des nerfs moteurs sont atteints.</p>	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de MYLAN-METFORMIN, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Si vous ressentez un symptôme ou un effet secondaire problématique non mentionné ici ou qui s'aggrave suffisamment pour perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler tout effet secondaire suspecté associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada par:

Visiter la page Web sur les rapports des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir des informations sur la façon de signaler en ligne, par courrier ou par fax; ou en Appelant sans frais au 1-866-234-2345

REMARQUE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-844-596-9526

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de revision: le 24 juillet 2018



Mylan Pharmaceuticals ULC

Etobicoke, ON M8Z 2S6

1-844-596-9526

www.mylan.ca