

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ratio-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine

Norme du fabricant

Comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg

Antihyperglycémiant oral

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

Date de révision :
Le 03 décembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 233790

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	36
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT	40

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ratio-METFORMIN**

Chlorhydrate de metformine

Norme du fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à 500 mg et à 850 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ratio-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire approprié, à l'exercice et à une perte pondérale – ou encore lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie –, afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 sensible au médicament, stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose. **ratio-METFORMIN** peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres agents antidiabétiques.

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

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques contrôlées portant sur l'emploi du chlorhydrate 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. **ratio-METFORMIN** est essentiellement excrété par le rein, et parce que le risque de réactions indésirables graves au médicament est plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale, **ratio-METFORMIN** ne doit être utilisé que 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, **ratio-METFORMIN** doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Le traitement par **ratio-METFORMIN** ne doit pas être instauré chez les patients de plus de 80 ans, à moins que la mesure de clairance de créatinine n'indique aucune altération de la fonction rénale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique; Populations particulières, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, acidocétose diabétique compliquée, avec ou sans coma. Les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par l'administration d'insuline.
- Antécédents d'acidose lactique, sans égard aux facteurs déclenchants.
- Altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatininémie dépassant la limite supérieure de la normale. Néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 µmol/L chez l'homme ou à 124 µmol/L chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance de la créatinine [< 60 mL/min]), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- Consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Dysfonction hépatique grave (cet état ayant été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer **ratio-METFORMIN** (chlorhydrate de 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 **ratio-METFORMIN** chez le patient qui fait l'objet d'exams radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, souvent liés à une hyperlactacidémie.

- Présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale, ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire.
- Déshydratation grave ou choc.
- Hypersensibilité ou allergie connues au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition de **ratio-METFORMIN** (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients).
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

§ L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de **ratio-METFORMIN** (voir la section **Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique *ci-après*).

§ Il faut conseiller au patient qui reçoit **ratio-METFORMIN** d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section **Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique *ci-après*).

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Les patients doivent être mis en garde contre les dangers de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines lors de situations comportant un risque d'hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme**, Hypoglycémie).

Généralités

Sélection et suivi des patients :

Il est important de bien choisir les patients à qui on administre **ratio-METFORMIN**. Il faut porter une attention stricte au régime alimentaire, et la posologie du médicament doit être ajustée avec soin. Des examens de suivi réguliers sont nécessaires pendant toute la durée du traitement.

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

La metformine doit être employée en concomitance avec un régime alimentaire approprié, et non à la place d'un tel régime.

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

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

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

États hypoxiques :

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

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie :

L'administration de chlorhydrate de metformine seul en conditions normales d'utilisation n'entraîne pas d'hypoglycémie, mais cet effet pourrait survenir en cas d'apport calorique insuffisant, en cas d'effort intense sans apport calorique compensatoire ou encore en cas d'administration concomitante d'autres agents hypoglycémisants ou de prise d'alcool.

Les patients âgés, affaiblis ou dénutris sont particulièrement sensibles aux effets hypoglycémisants, de même que les patients atteints d'insuffisance surrénale, hypophysaire ou hépatique et les patients souffrant d'intoxication éthylique. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez les personnes âgées et chez celles qui prennent des bêtabloquants adrénergiques.

Hypothyroïdie :

La metformine provoque une réduction des taux de thyrotropine (hormone thyroïdienne (TSH)) chez les patients souffrant d'hypothyroïdie, que cette dernière soit traitée ou non (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit*). On recommande de mesurer les taux de TSH régulièrement chez les patients atteints d'hypothyroïdie (*voir Surveillance et épreuves de laboratoire*).

Les études ont montré que la metformine réduit les taux de TSH plasmatiques, souvent à des niveaux inférieurs à la normale, chez les patients souffrant d'hypothyroïdie non traitée ou traitée adéquatement par la lévothyroxine. La réduction des taux de TSH plasmatiques induite par la metformine n'est pas observée chez les patients dont la glande thyroïde fonctionne normalement. Il semble, selon une hypothèse, que la metformine augmente l'inhibition de la sécrétion de TSH modulée par les hormones thyroïdiennes.

La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. On recommande de surveiller la glycémie de près chez les patients souffrant d'hypothyroïdie qui reçoivent de la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive commence ou prend fin, ou encore que la dose est modifiée (*voir Surveillance et épreuves de laboratoire, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine*).

Acidose lactique :

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant un traitement par le chlorhydrate de metformine; 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 mcg/mL.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence rapportée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, y compris la néphropathie et l'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Les personnes âgées doivent faire l'objet d'une surveillance attentive. Il ne faut pas entreprendre un traitement par **ratio-METFORMIN** chez les patients de 80 ans et plus, sauf si les valeurs de la clairance de la créatinine démontrent que la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit de la metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de

la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de la metformine en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la sepsie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer de la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit **ratio-METFORMIN** (chlorhydrate de metformine) d'éviter toute consommation excessive d'alcool, ponctuelle ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués et avant toute intervention chirurgicale.

Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, une myalgie, 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 la metformine jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose de metformine administrée, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois la glycémie du patient équilibrée. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. Chez les patients qui prennent **ratio-METFORMIN**, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, notamment au mauvais équilibre du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relativement au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. En cas d'acidose lactique, il faut interrompre immédiatement l'emploi de la metformine et appliquer rapidement les mesures de soutien générales. 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 metformine immédiatement et hospitaliser le patient sur-le-champ.

Perte de l'équilibre glycémique :

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

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

En cas d'échec secondaire pendant l'emploi de la metformine, 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 à 2 ans, chez le patient qui reçoit un traitement de longue durée par la metformine.

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

Le traitement prolongé par la metformine a été associé à une diminution des taux sériques de vitamine B₁₂ pouvant causer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés avec la metformine chez des patients souffrant de carence en vitamine B₁₂ (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation**). On recommande de surveiller les taux sériques de vitamine B₁₂ (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Hématologie

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, dont certains mortels, ont été

signalés (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation**). Deux mécanismes ont été proposés pour décrire cette réaction : la formation d'anticorps contre le complexe érythrocytes-metformine et la formation d'autoanticorps. On recommande de surveiller les paramètres hématologiques (*voir* **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

ratio-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique grave (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Des cas graves de pancréatite ont été signalés chez des patients recevant de la metformine (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation**). Les cas signalés se sont produits soit dans un contexte de surdosage aigu de metformine (*voir* **SURDOSAGE**), soit chez des patients qui recevaient des doses thérapeutiques mais qui souffraient d'insuffisance rénale ou d'acidose lactique, ce qui indique une accumulation de metformine.

Neurologie

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été signalés (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation**). Certains de ces cas ne présentaient pas d'association avec l'acidose lactique, l'hypoglycémie ou l'insuffisance rénale.

Considérations périopératoires

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

Fonction rénale

Une partie substantielle de la metformine étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de dysfonctionnement rénal. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de la normale pondérée en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir de la metformine. Chez le patient âgé, il faut régler soigneusement la posologie afin d'établir la dose minimale permettant d'obtenir l'équilibre

glycémique souhaité, car le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale du patient âgé qui reçoit de la metformine et, de façon générale, éviter d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

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

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

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

L'emploi concomitant de médicaments pouvant diminuer la fonction rénale, entraîner une altération notable des paramètres hémodynamiques ou encore nuire à l'élimination de la metformine, tels les agents cationiques, qui sont excrétés par sécrétion tubulaire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), doit se faire 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, on doit interrompre temporairement l'administration de la metformine au moment ou avant de réaliser une telle injection, pendant les 48 heures qui suivent, et ne reprendre le traitement antidiabétique qu'après avoir réévalué la fonction rénale et déterminé que celle-ci est normale.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur le chlorhydrate de metformine n'a été menée chez les femmes enceintes. **ratio-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 en fonction de la surface corporelle), la metformine n'a aucun effet tératogène sur les petits de la rate et de la lapine. La détermination des concentrations

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 sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, l'emploi de **ratio-METFORMIN** est contre-indiqué chez la femme enceinte (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Allaitement : Les résultats d'études ayant porté sur l'emploi de la metformine chez la rate en lactation indiquent que ce produit est excrété dans le lait en concentration comparable à la concentration plasmatique de metformine. Le chlorhydrate de metformine est également excrété dans le lait maternel humain en très faibles quantités. **ratio-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, **ratio-METFORMIN** ne doit pas être utilisé dans cette population (*voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE*).

Personnes âgées (> 65 ans) : Les essais cliniques comparatifs ayant porté sur l'emploi de la metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune. On sait que la metformine est excrétée en grande partie par le rein; par conséquent, il ne faut utiliser ce médicament 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 la metformine avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il ne faut pas entreprendre un traitement par **ratio-METFORMIN** chez les patients de plus de 80 ans, 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 posologie en se fondant sur la surveillance régulière et attentive de la fonction rénale. La posologie de **ratio-METFORMIN** doit être soigneusement ajustée de façon à fournir la dose minimale offrant un effet glycémique adéquat. De façon générale, il faut éviter d'augmenter la dose jusqu'à la dose thérapeutique maximale chez les personnes âgées (*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 dans les limites de la normale. 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. La mesure périodique du glucose sanguin et/ou urinaire est nécessaire pour détecter un échec primaire ou secondaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Perte de l'équilibre glycémique*).

On doit envisager une surveillance plus fréquente de la glycémie lorsque **ratio-METFORMIN** est administré en concomitance avec des médicaments cationiques qui sont excrétés par sécrétion tubulaire ou avec des agents qui produisent une hypoglycémie ou une hyperglycémie, en particulier au début du traitement par le(s) médicament(s) responsable(s) de l'interaction (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments cationiques et Autres médicaments*).

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

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex. concentration en hémoglobine, en hématocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins 1 fois par année (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie et Fonction rénale*). L'anémie mégalo-blastique est rarement liée à l'emploi de 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 cas d'altération de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients, et l'administration prolongée de metformine a été associée à une réduction des taux sériques de vitamine B₁₂. Les taux sériques de vitamine B₁₂ doivent être mesurés périodiquement chez les patients qui reçoivent un traitement au long cours par **ratio-METFORMIN**, en particulier s'ils souffrent d'anémie ou de neuropathie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B₁₂*).

On recommande de surveiller régulièrement les taux de TSH (hormone thyroïdienne) chez les patients atteints d'hypothyroïdie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation*).

Dans le cas des patients dont l'hypothyroïdie est traitée par la lévothyroxine, on recommande de surveiller les taux de glucose sanguin de près, surtout au moment où l'administration de l'hormone thyroïdienne débute ou prend fin, ou encore lorsque la dose est modifiée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine*).

Dans le cas des patients qui reçoivent la metformine en concomitance avec de la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants antivitamine K, on recommande de surveiller de près

le rapport normalisé international (RNI) (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres médicaments**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'emploi de **ratio-METFORMIN** sont la diarrhée, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la distension abdominale, la dyspepsie et la flatulence.

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

Effets indésirables signalés 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 appuyant le dossier présenté pour l'homologation initiale de **ratio-METFORMIN** ne sont pas disponibles (*voir* **ESSAIS CLINIQUES**).

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

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés; voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **SURDOSAGE**).

Troubles gastro-intestinaux : Très fréquents (> 1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent liés à l'emploi de 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. Parfois, une diminution temporaire de la dose peut se révéler utile pour les atténuer.

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

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

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

Trouble des organes sensoriels : Fréquent ($\geq 1/100$). Au cours de la mise en route du traitement, les patients se plaignent fréquemment d'une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

Réactions 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 observée avec un placebo lorsque la metformine était prise seule, et à celle obtenue avec une sulfonylurée lorsque la metformine était prise en association avec une sulfonylurée. Des réactions cutanées, telles qu'un érythème, du prurit ou de l'urticaire ont été très rarement signalées.

Troubles hématologiques : Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B₁₂ a baissé sous la normale sans entraîner de symptômes chez environ 9 % des patients qui avaient reçu la metformine seule et chez 6 % de ceux qui avaient reçu l'association metformine-sulfonylurée, sans que la concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement cinq cas d'anémie mégaloblastique ont été signalés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), tandis que la fréquence de neuropathie n'a pas augmenté. Toutefois, chez des patients souffrant de carence en vitamine B₁₂, des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés après la commercialisation de la metformine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B₁₂*).

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

Troubles hépatiques : 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 signalée dans quelques cas isolés.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Troubles sanguins et lymphatiques : Anémie hémolytique, mortelle dans certains cas (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie*).

Réactions gastro-intestinales : Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, 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, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique*).

Épreuves de laboratoire : Augmentation du taux d'acide lactique dans le sang.

Réduction des taux de thyrotropine chez les patients atteints d'hypothyroïdie, traitée ou non (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie et Surveillance et épreuves de laboratoire*).

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

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 des patients souffrant de carence en vitamine B₁₂ (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B₁₂*).

Hypomagnésémie en situation de diarrhée.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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

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

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 diabète non insulino-dépendant, l'emploi concomitant de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de la metformine. On a cependant observé des diminutions hautement variables de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du glyburide en fonction du temps (ASC) et de la concentration maximale (C_{\max}) de cette substance.

Étant donné que l'étude comportait l'administration de doses uniques et compte tenu de l'absence de corrélation entre la concentration sanguine de glyburide et les effets pharmacodynamiques de ce produit, la portée clinique de l'interaction observée n'est pas connue.

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

significativement. Il n'existe aucune donnée sur l'interaction de la metformine et du furosémide lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance sur une longue période.

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

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

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. On recommande donc de surveiller les taux de glucose sanguin de près, surtout au moment où l'administration de l'hormone thyroïdienne débute ou prend fin, ou encore lorsque la dose est modifiée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*) et d'ajuster la posologie de metformine 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 produits d'hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme la lévothyroxine, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2. *Les inhibiteurs de l'ECA* peuvent quant à eux diminuer la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents en concomitance avec la metformine afin de préserver l'équilibre

glycémique. Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut être nécessaire, surtout au début du traitement. 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 la metformine. On recommande par conséquent de surveiller de près le rapport normalisé international (RNI) chez les patients sous metformine qui prennent de la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K en concomitance (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*). Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par la metformine peut provoquer un allongement important du temps de Quick, et donc un accroissement du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbes médicinales

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

Effets du médicament sur le mode de vie

Il faut conseiller au patient qui prend de la metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool, ponctuelle ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Le risque d'acidose lactique augmente 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

Chez les patients diabétiques, il faut individualiser la posologie et déterminer la dose minimale qui réduira adéquatement la glycémie, 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 afin de réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés lors des essais cliniques, Appareil digestif*).

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

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

Le chlorhydrate de metformine 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. Le chlorhydrate de metformine 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 CONTRE-INDICATIONS*).

Chez les patients âgés, la posologie du chlorhydrate de metformine doit être soigneusement ajustée afin de déterminer la dose minimale pour l'obtention d'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 et métabolisme, Acidose lactique*). Il ne faut pas entreprendre un traitement par chlorhydrate de metformine chez les patients de plus de 80 ans, 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 de l'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 la metformine, 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, Médicaments cationiques et Autres médicaments**).

On doit, au besoin, envisager un ajustement posologique du chlorhydrate de metformine lorsque cet agent est administré simultanément avec des agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale ou avec des médicaments qui entraînent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, en particulier lorsque l'administration du médicament responsable de l'interaction commence ou prend fin (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques et Autres médicaments**).

Dose recommandée et ajustement de la posologie

ratio-METFORMIN est habituellement administré à raison de 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour ou de 1000 mg, 2 fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 2,55 g. Dans la mesure du possible, on prendra **ratio-METFORMIN** avec des aliments pour réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements.

Passage d'autres traitements antidiabétiques à la metformine

Aucune période de transition n'est généralement nécessaire lors du passage d'hypoglycémifiants oraux standard à la metformine, 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 un risque d'hypoglycémie.

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

Personnes âgées (> 65 ans) : La posologie de **ratio-METFORMIN** doit être soigneusement ajustée chez les patients âgés afin de déterminer la dose minimale pour l'obtention d'un effet glycémique adéquat en raison de la diminution de la fonction rénale associée au vieillissement et du risque de développement d'acidose lactique (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique**). Chez les patients âgés, la dose initiale et la dose d'entretien de **ratio-METFORMIN** doivent être modérées, 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, **ratio-METFORMIN** ne doit pas être administré à la dose maximale (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**).

Insuffisance rénale : ratio-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de fonction rénale inconnue, ou présentant un 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 : ratio-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique grave (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Étant donné que l'insuffisance hépatique a été associée à certains cas d'acidose lactique, **ratio-METFORMIN** ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent des signes cliniques ou biochimiques d'hépatopathie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique*).

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

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

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

Le surdosage de metformine peut donner lieu à une pancréatite (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique*).

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le 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 puisse accroître le pouvoir d'action de l'insuline, ou encore favoriser la fixation de cette hormone sur les sites récepteurs périphériques. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline semble découler d'un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques à la surface des cellules.

Pharmacodynamie

Il existe peu de données sur la relation entre pharmacodynamique et pharmacocinétique; l'effet de la metformine sur la maîtrise 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'information, 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'effet hypoglycémiant de la metformine se manifeste pleinement après un certain temps seulement et ne s'efface pas immédiatement après l'interruption du traitement.

Pharmacocinétique

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

Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les érythrocytes. La concentration sanguine maximale est plus faible que la concentration plasmatique maximale 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 varie d'environ 1 à 2 mcg/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 et sa clairance rénale est élevée (environ 450 mL/min). La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination, durant laquelle est éliminée de 4 % à 5 % de la dose absorbée, est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés ratio-METFORMIN doivent être conservés dans un contenant hermétique à une température de 15 °C à 30 °C, dans un endroit sec et à l'abri de la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés **ratio-METFORMIN** à 500 mg sont blancs, ronds, biconvexes et pelliculés; ils sont marqués d'une rainure partielle d'un côté et portent l'inscription rph M12 de l'autre. Flacons de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés **ratio-METFORMIN** à 850 mg sont blancs, ovales, biconvexes et pelliculés, et portent l'inscription rph M11 d'un côté. Flacons de 100 comprimés.

Composition :

Un comprimé ratio-METFORMIN dosé à 500 mg contient : 500 mg de chlorhydrate de metformine, **de même que les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) :** amidon de maïs pré-gélinifié, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polyéthylène glycol, povidone et stéarate de magnésium.

Un comprimé ratio-METFORMIN dosé à 850 mg contient : 850 mg de chlorhydrate de metformine, **de même que les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) :** amidon de maïs pré-gélinifié, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polyéthylène glycol, povidone et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

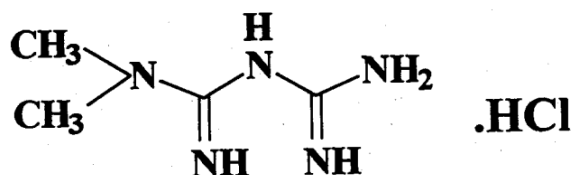
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de metformine

Dénomination systématique : chlorhydrate de N,N-diméthyl-biguanide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$; 165,63

Formule développée :



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

Point de fusion : 222 °C à 226 °C

pKa : 2,8 à 11,5 (32 °C)

pH : 6 à 7 (1 g/40 mL de H₂O à 25 °C)

ESSAIS CLINIQUES

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

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

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

Études comparatives de biodisponibilité (réalisées au moyen de la préparation de ratio-METFORMIN initiale)

La préparation de **ratio-METFORMIN** initialement commercialisée a été évaluée dans le cadre de deux études de biodisponibilité croisées bilatérales et à répartition aléatoire portant sur une dose unique administrée à des hommes en bonne santé et à jeun (tableau I) ou qui n'étaient pas à jeun (tableau II). La biodisponibilité des comprimés **ratio-METFORMIN** dosés à 500 mg a été comparée à celle des comprimés Glucophage^{MD} dosés à 500 mg à la suite de l'administration d'une dose unique de 500 mg. Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques ainsi que les rapports des moyennes (y compris les intervalles de confiance [IC] à 90 %) sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau I :

Résumé des données d'une étude de biodisponibilité comparant les comprimés ratio-METFORMIN à 500 mg aux comprimés Glucophage ^{MD} (chlorhydrate de metformine) à 500 mg chez 18 hommes en bonne santé et à jeun (d'après les données mesurées)			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)		Rapport des moyennes géométriques (%) (limites de l'IC ₉₀ %)
	ratio-METFORMIN	Glucophage ^{MD**}	
ASC _t (ng•h/mL)	6168,95 6391,98 (28,0)	6341,16 6469,09 (19,7)	97 (90-105)
ASC _{inf} (ng•h/mL)	6327,60 6546,47 (27,5)	6417,17 6534,24 (18,9)	95 (89-102)
C _{max} (ng/mL)	995,45 1017,06 (22,7)	1045,43 1068,75 (21,9)	95 (88-103)
t _{max} * (h)	2,92 (39,1)	2,61 (38,6)	---
t _{1/2} * (h)	2,53 (13,8)	2,50 (14,4)	---

*Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique.

**Les comprimés Glucophage^{MD} sont fabriqués par Hoechst Marion Roussel et ont été achetés au Canada.

Tableau II

Résumé des données d'une étude de biodisponibilité comparant les comprimés ratio-METFORMIN à 500 mg aux comprimés Glucophage ^{MD} (chlorhydrate de metformine) à 500 mg chez 17 hommes en bonne santé qui n'étaient pas à jeun (d'après les données mesurées)			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%) (limites de l'IC ₉₀ %)
	ratio-METFORMIN	Glucophage ^{MD**}	
ASC _t (ng•h/mL)	5949,82 6089,05 (23,2)	6116,07 6251,65 (22,0)	97 (92-103)
ASC _{inf} (ng•h/mL)	6220,58 6370,00 (23,3)	6341,49 6482,56 (21,9)	98 (93-104)
C _{max} (ng/mL)	898,66 927,02 (26,2)	906,14 932,09 (24,5)	99 (94-104)
t _{max} * (h)	4,24 (21,3)	4,35 (29,8)	---
t _{1/2} * (h)	2,96 (20,3)	2,87 (18,4)	---

* Les paramètres t_{max} et $t_{1/2}$ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique.

**Les comprimés Glucophage^{MD} sont fabriqués par Hoechst Marion Roussel et ont été achetés au Canada.

Conclusion

Les intervalles de confiance à 90 % associés aux paramètres de la metformine ayant été soumis à une transformation ln (ASC_t, ASC_{inf} et C_{max}) se situaient dans les limites d'acceptabilité de 80 à 125 % établies par la Direction des produits thérapeutiques (DPT), et ce, tant avant qu'après la prise en compte des données mesurées. Selon ces résultats, les comprimés **ratio-METFORMIN** et Glucophage^{MD} (chlorhydrate de metformine) à 500 mg sont considérés comme bioéquivalents, qu'ils soient pris à jeun ou avec des aliments.

Études comparatives de biodisponibilité (réalisées au moyen de la nouvelle préparation de ratio-METFORMIN)

Deux études de biodisponibilité croisées et à dose unique ont été menées en vue de comparer deux types de comprimés de chlorhydrate de metformine — une nouvelle préparation de **ratio-METFORMIN** à 500 mg et Glucophage^{MD} à 500 mg, lequel est fabriqué par Aventis Pharma Inc., Canada (actuellement sanofi-aventis Canada Inc.) — chez des hommes en bonne santé qui étaient à jeun (18 à 55 ans; n = 22; tableau III) ou qui n'étaient pas à jeun (21 à 52 ans; n = 21; tableau IV). Les résultats de ces deux études sont présentés ci-dessous :

Tableau III : Résumé des données d'une étude de biodisponibilité – sujets à jeun

Metformine (1 × 500 mg) d'après les données mesurées sans correction pour la teneur			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		
	Comprimés ratio- METFORMIN à 500 mg	Comprimés Glucophage ^{MD} à 500 mg	Rapport des moyennes géométriques (%) (limites de l'IC ₉₀ %)
ASC _t (ng•h/mL)	5790,9 5965,8 (26,2)	5591,3 5821,5 (27,9)	103,57 (96,61-111,02)
ASC _{inf} (ng•h/mL)	5994,2 6169,5 (25,6)	5781,7 6010,9 (27,4)	103,68 (96,91-110,91)
C _{max} (ng/mL)	1057,0 1091,5 (27,7)	1002,5 1052,0 (32,2)	105,44 (96,63-115,04)
t _{max} * (h)	2,00 (1,00-3,50)	2,50 (1,00-4,00)	---
t ₂ ** (h)	3,18 (17,0)	2,98 (12,0)	---

* La t_{max} est exprimée sous forme de médiane (min.-max.) seulement.

** La t₂ est exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

[‡] Les comprimés Glucophage^{MD} à 500 mg sont fabriqués par Aventis Pharma Inc. (actuellement sanofi-aventis Canada Inc.) et ont été achetés au Canada.

Tableau IV : Résumé des données d'une étude de biodisponibilité – sujets non à jeun

Metformine (1 × 500 mg) d'après les données mesurées sans correction pour la teneur			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		
	Comprimés ratio- METFORMIN à 500 mg	Comprimés Glucophage ^{MD} à 500 mg	Rapport des moyennes géométriques (%) (IC ₉₀ %)
ASC _t (ng•h/mL)	5367,1 5530,8 (27,0)	5424,3 5554,3 (23,2)	98,95 (94,81-103,26)
ASC _{inf} (ng•h/mL)	5538,2 5703,6 (26,8)	5600,5 5729,6 (22,8)	98,89 (94,86-103,09)
C _{max} (ng/mL)	776,8 800,7 (27,2)	786,8 809,0 (25,4)	98,72 (94,21-103,45)
t _{max} * (h)	3,50 (1,00-4,50)	3,50 (1,50-5,00)	---
t ₂ ** (h)	3,64 (18,8)	3,63 (24,6)	---

* La t_{max} est exprimée sous forme de médiane (min.-max.) seulement.

** La t₂ est exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

H Les comprimés Glucophage^{MD} à 500 mg sont fabriqués par Aventis Pharma Inc. (actuellement sanofi-sventis Canada Inc.) et ont été achetés au Canada.

Conclusion

Les intervalles de confiance à 90 % du rapport entre la moyenne géométrique de la préparation expérimentale et celle de la préparation de référence relativement à l'ASC_t se situaient à l'intérieur des limites d'acceptabilité (80 à 125 %), et ce, tant pour les données mesurées que pour les données corrigées pour la teneur. Selon ces résultats, les comprimés **ratio-METFORMIN** et Glucophage^{MD} (chlorhydrate de metformine) à 500 mg sont considérés comme bioéquivalents, qu'ils soient pris à jeun ou avec des aliments, et ont été bien tolérés par les sujets de l'étude.

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 mcg/mL, même à la concentration plasmatique maximale, obtenue 2 heures après l'absorption. Les analyses effectuées ont permis de constater que la metformine n'exerçait aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On a noté, chez certains animaux, une inhibition de la néoglycogenèse 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 néoglycogenèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

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

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

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

TOXICOLOGIE

1. Toxicité chez l'animal

Dose unique (DL₅₀)	Voie sous-cutanée	Voie orale
Animal		
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 :

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

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

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

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

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

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

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

2. Toxicité chez l'humain

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

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

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

3. Effets tératogènes

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

Les taux de décès étaient à peu près les mêmes pour les deux groupes ayant reçu de la metformine et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les deux groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de dix rats vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans le groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des rats nés de mères traitées par la metformine était en outre inférieur au poids des rats 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 ($p < 0,05$).

RÉFÉRENCES

1. Alberti KGM. et al: Lactic Acidosis, The Lancet, 1977 July 2:25-29.
2. Beckmann,R. Résorbtion, distribution dans l'organisme et élimination de la metformine. Diabétologia, 1969;5:318-324.
3. Benoit R, et al. Acidose lactique et phenformine. L'Union Médicale du Canada, 1976;105:1810-1814.
4. Berger W, et al. Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides. Jour. Diab. Hôtel-Dieu Paris, 1975:239-258.
5. Bermond P, The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on this parameter. Xième Congrès Fédération Int. Diabétologie, Stockholm; 1967. Ed. Exerpa medica F. Amsterdam, 1968.
6. Biron P. Metformin monitoring. C.M.A.J. 1980;123:11-12.
7. Bouaziz Pl. Apport à l'étude de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sous thérapie diabétique. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1966.
8. Association canadienne du diabète. Nephropathy. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013: S142-144.
9. Association canadienne du diabète. Pharmacologic management of type 2 diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013:S61-S68.
10. Association canadienne du diabète. Physical activity and diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013:S40-S44.
11. Association canadienne du diabète. Targets for glycemic control. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013:S31-S34.
12. Association canadienne du diabète. Pre-existing diabetes and pregnancy. Canadian Journal of Diabetes. Clinical Practice Guidelines Expert Committee;2013;S168-S183.
13. Chan JCN, et al. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. Drug Safety, 1996 Aug; 15(2):135-157.
14. Cohen R.D. 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, 1961:109-120.
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; 23:1185-1191.
17. Cox D, et al. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with Type 1 or Type 2 diabetes. IJCP 2002 July; (Suppl.129):20-26.
18. Daubresse J.C. 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, 1965;20:351-358.
20. Derot M, et al. Retrospective study of the cardiovascular fate of 190 patients treated for 5 years or more with biguanides alone. Abstracts, 11th Annual Meeting, Munich.Sept.; 1975.
21. Duval D. Contribution à l'étude de l'action hypoglycémisante des biguanides. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1960.
22. Duwoos H. et al. Hyperlactacidémie réversible induite par la phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires. Presse Méd. 1970;78:23-26.
23. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2002;77(3):520-525.
24. Hermann L.S. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. Diabète et Métabolisme, 1979;3:233-245.
25. Hermann L.S. Metabolic effects of Metformin in relation to clinical effects and side effects in Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium, series published by the Royal Society of Medicine, 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 J.A. et al. The use of phenformin and metformin. Letter to the Editor, C.M.A.J. 1977;117(5):429-430.

28. Irsigler K. Glucoseutilisation and Plasmaliporide bei adiposen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanide (GLUCOPHAGE^{MD}). 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^{MD} pour le traitement du diabète de l'adulte. Hôpital Maisonneuve, Montréal. L'Union Médicale du Canada, janvier 1972.
31. Laurendeau Ed. et al. Traitement du diabète sucré chez des patients âgés, hospitalisés avec le N.N. Diméthylbuguanide (GLUCOPHAGE^{MD}). Hôpital Notre-Dame-de-la-Merci, Montréal, 1970. Ref Lab. Franca (non publié).
32. Lefebvre P, et al. Le mécanisme d'action des biaguanides. Biguanides et sécrétion insulinique. Congrès International de Diabétologie de Rémini, 1968.
33. Le Jeune C, et al. Les effets hyperglycémiant 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 recherches Laval, Québec (1970). Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
36. Meyer F, et al. Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanides hypoglycémiantes. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. 1967;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 publiée).
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 publiée).
39. Pignard P. Dosage spectrométrique du N.N. Diméthylbiguanide dans le sang et l'urine. Annales de Biologie Clinique. 1962;20:225-233.
40. Sterne J. Oral Hypoglycemic agents. Medicinal Chemistry, 1969;9(5):193-294.
41. Sterne J.M. et al: Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs, 1977;14:41-56.
42. Sterne J. Pharmacology and mechanism of action of the antidiabetic biguanides. Paper read in Moscow, April 1977, Unpublished.

43. Stowers JM. Long-term therapy with biguanides in: Biguanide Therapy Today, International Congress and Symposium. Series published by the Royal Society of Medecin, 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 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 Glucophage^{MD} (chlorhydrate de metformine), sanofi-aventis Canada Inc., 2 mars 2018, n° de contrôle de la présentation : 211582.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr}ratio-METFORMIN chlorhydrate de metformine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ratio-METFORMIN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre ratio-METFORMIN, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur ratio-METFORMIN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ratio-METFORMIN :

On emploie ratio-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) comme traitement d'appoint à un régime alimentaire approprié, à l'exercice et à une perte de poids, afin d'améliorer la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Comment ratio-METFORMIN agit-il?

Le diabète 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).

ratio-METFORMIN permet de maîtriser votre glycémie.

Bien qu'on ne comprenne pas parfaitement le mode d'action de ratio-METFORMIN, on croit que la metformine 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 de ratio-METFORMIN?

L'ingrédient médicamenteux est :

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

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Voici la liste complète des ingrédients non médicamenteux des comprimés **ratio-METFORMIN** : amidon de maïs pré-gélatinisé, croscopovidone, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polyéthylène glycol, povidone et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

ratio-METFORMIN est formulé en comprimés dosés à 500 mg et à 850 mg pour l'administration par voie orale.

Vous ne devez pas prendre ratio-METFORMIN si :

- vous êtes atteint d'un diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type I);
- vous souffrez d'une acidose métabolique (y compris une acidocétose diabétique, 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);
- vous buvez beaucoup d'alcool (consommation chronique ou consommation occasionnelle excessive);
- vous avez des problèmes de foie ou de reins (maladie ou dysfonctionnement hépatique grave ou maladie ou insuffisance rénale);
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (produits de contraste iodés);
- vous présentez des facteurs de stress, une infection grave ou un traumatisme;
- vous devez subir une chirurgie ou êtes en période de convalescence;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- vous présentez une hypersensibilité (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;
- vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une maladie susceptible d'entraîner une hypoxémie (diminution du taux d'oxygène dans le sang), par exemple une insuffisance cardiorespiratoire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'emploi de **ratio-METFORMIN** peut, dans de rares cas, donner lieu à une complication grave appelée *acidose lactique*, qui est susceptible de mettre votre vie en danger (voir la section Acidose lactique ci-dessous).
- Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par **ratio-METFORMIN** (voir la section Acide lactique ci-dessous).

Avant de prendre ratio-METFORMIN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé.

Acidose lactique

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

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

En raison du risque accru d'acidose lactique, vous devez consulter votre médecin si vous prenez **ratio-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 pertinentes

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

Si vous faites de l'hypoglycémie (faibles taux de sucre dans le sang), abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines.

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, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

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

- autres médicaments contre le diabète, tels que le glyburide;
- furosémide (diurétique), utilisé pour le traitement de l'œdème (rétention de liquide) et l'hypertension;
- nifédipine (bloqueur des canaux calciques utilisé pour le traitement de l'hypertension, de l'angine de poitrine et du phénomène de Raynaud);
- agents cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterène, triméthoprim et vancomycine);
- certains anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang, tels que phenprocoumone et autres antivitamines K);
- diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, qui peuvent augmenter le risque d'acidose lactique (taux d'acidité trop élevé dans le sang) en raison de leur aptitude à diminuer la fonction rénale;
- autres médicaments qui ont tendance à augmenter la glycémie (c'est-à-dire le taux de sucre dans le sang) et qui peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique, par exemple :
 - les diurétiques thiazidiques et autres (qui favorisent l'élimination de l'eau);
 - les corticostéroïdes (tels que la prednisone);
 - les phénothiazines (médicaments antipsychotiques);
 - les agents d'hormonothérapie substitutive thyroïdienne, comme la lévothyroxine;
 - les œstrogènes (avec ou sans progestogène) (hormones femelles);
 - les contraceptifs oraux;
 - la phénytoïne (médicament antiépileptique);
 - l'acide nicotinique (médicament utilisé pour prévenir ou traiter la carence en niacine);
 - les sympathomimétiques;
 - les bloqueurs des canaux calciques (tels que la nifédipine, l'amlodipine, la félodipine, le vérapamil et le diltiazem);
 - l'isoniazide (médicament utilisé pour le traitement de la tuberculose évolutive);
 - les antiasthmatiques tels que le salbutamol ou le formotérol (agonistes des récepteurs bêta-2);
- Les inhibiteurs de l'ECA (médicaments pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée)) peuvent abaisser la glycémie, si bien que leur emploi en association avec **ratio-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 ratio-METFORMIN se prend-il?

Les comprimés ratio-METFORMIN se prennent 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 consignes. Prenez ratio-METFORMIN avec des aliments afin de réduire les symptômes tels que les nausées et les vomissements.

Surdosage :

En général, un surdosage peut accentuer les effets secondaires décrits à la section **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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique*).

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de **ratio-METFORMIN**, consultez immédiatement votre médecin, communiquez avec le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous sans tarder au service des urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous ne présentez aucun signe de malaise ou d'intoxication.

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quels sont les effets secondaires possibles de ratio-METFORMIN?

*La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de **ratio-METFORMIN**. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la section **Mises en garde et précautions**.*

Les effets secondaires fréquents de **ratio-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 **ratio-METFORMIN** que vous prenez ou interrompre votre traitement de façon temporaire ou permanente.

Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires se manifeste de nouveau après plusieurs jours ou semaines de traitement à la même dose de **ratio-METFORMIN**, informez-en votre médecin immédiatement. La réapparition tardive de symptômes gastriques peut être due à une affection grave, l'acidose lactique.

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

Acidose lactique. Dans de rares cas, **ratio-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 du chlorhydrate de metformine sont

rare 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 **ratio-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 **ratio-METFORMIN**.

ratio-METFORMIN peut augmenter la sensibilité de la peau aux rayons solaires. Protégez votre peau du soleil.

Vous devez également cesser de prendre ratio-METFORMIN et communiquer immédiatement avec votre médecin si vous présentez des signes d'acidose lactique. Cette maladie constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme / effet	Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
PEUFRÉQUENT	
Faiblesse, fatigue ou inconfort marqués	✓
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	✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme / effet	Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
<p style="text-align: center;">RARE</p> <p>Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang), susceptible de causer la mort ou le décès cardiovasculaire</p> <p>Symptômes possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse, fatigue ou inconfort marqués • douleur musculaire inhabituelle • difficulté à respirer • dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus • douleur gastrique avec nausées et vomissements, ou diarrhée • sensation de froid • étourdissements ou sensation de tête légère • irrégularité ou ralentissement du rythme cardiaque 	✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense prolongée pouvant s'accompagner de vomissements; la douleur peut se propager vers le dos.	✓
Anémie hémolytique (survient lorsque les globules rouges sont détruits plus rapidement qu'ils ne sont remplacés par la moelle osseuse) : Symptômes possibles : fatigue, pâleur, fréquence cardiaque rapide, essoufflement, urines foncées, frissons, maux de dos.	✓
Encéphalopathie (maladie du cerveau qui modifie grandement la pensée) : Symptômes neurologiques possibles : faiblesse musculaire régionale, difficulté à prendre des décisions ou à se concentrer, secousses musculaires involontaires, tremblements, troubles de l'élocution et de la déglutition, crise épileptique.	✓
Neuropathie périphérique (affection causée par une lésion des nerfs périphériques) : Signes et symptômes possibles : sensation graduelle d'engourdissement, de picotement ou de fourmillement dans les pieds ou les mains, douleur vive, lancinante, pulsatile ou sensation de douleur à type de froid ou de brûlure, sensibilité tactile extrême, manque de coordination et chute, faiblesse musculaire ou paralysie si les nerfs moteurs sont touchés.	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ratio-METFORMIN, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés doivent être conservés dans un contenant bien fermé, au sec et à l'abri de la lumière, à une température entre 15 °C et 30 °C. Vous devez jeter tout médicament après sa date de péremption ou si vous n'en avez plus besoin. Informez-vous auprès de votre pharmacien pour savoir comment en disposer de façon sécuritaire.

Gardez **ratio-METFORMIN** hors de la portée et de la vue des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet de ratio-METFORMIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1 800 268 4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : Le 03 décembre 2019