

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS
AUX PATIENTS**

Pr APO-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine USP

500 mg, 850 mg

Antihyperglycémiant oral

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**Date de révision :
août 09, 2021**

N° de contrôle de la présentation : 254302

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	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
STABILITÉ ET CONSERVATION	21
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	25
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS..	34

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine USP

Antihyperglycémiant oral

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 500 mg et 850 mg	Méthylcellulose, stéarate de magnésium, hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

Gériatrie (> 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. APO-METFORMIN est essentiellement excrété par le rein et puisque le risque de réactions indésirables graves au médicament est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, APO-METFORMIN doit uniquement être utilisé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**). Comme le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale, APO-METFORMIN doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés. Un traitement par APO-METFORMIN ne doit pas être administré chez les patients de plus de 80 ans, à moins que la mesure de la clairance de créatinine n'indique pas d'altération de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme, Acidose lactique, Populations particulières, Gériatrie** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable et/ou insulino-dépendant (type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique ou antécédents d'acidocétose diabétique compliquée ou non de coma (les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par l'administration d'insuline).
- Antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants.
- Altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale et créatininémie dépassant la limite supérieure de la normale; néphropathie ou dysfonction rénale (p. ex. évoquée par une créatininémie ≥ 136 $\mu\text{mol/L}$ chez l'homme ou ≥ 124 $\mu\text{mol/L}$ 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 abusive d'alcool aiguë ou chronique.
- Dysfonction hépatique grave – cet état ayant été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer APO-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.
- Administration intravasculaire de produits de contraste iodés – il faut interrompre temporairement le traitement par APO-METFORMIN chez les patients qui font l'objet d'examens radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie.
- Présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire.
- Déshydratation grave ou choc.
- Hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition d'APO-METFORMIN (voir la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit pour connaître la liste complète des ingrédients).
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par APO-METFORMIN (voir **Endocrinologie et métabolisme**, Acidose lactique ci-après).
- Il faut conseiller aux patients qui reçoivent APO-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool, qu'elle soit aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir **Endocrinologie et métabolisme**, Acidose lactique ci-après).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Généralités

Sélection et suivi des patients :

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

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

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

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

Il faut cesser d'administrer APO-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 maîtrisé :

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 maîtrisé grâce à la prise d'APO-METFORMIN, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes, des cétones, de la

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

États hypoxiques :

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

Endocrinologie et métabolisme

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie est nul chez les patients qui prennent seulement APO-METFORMIN dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport énergétique est insuffisant, si les patients se livrent à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'ils prennent simultanément un autre agent antidiabétique ou de l'alcool.

Les patients âgés, affaiblis ou atteints de malnutrition, ainsi que les patients atteints d'insuffisance surrénalienne, hypophysaire ou hépatique, ou qui présentent une intoxication alcoolique, sont particulièrement vulnérables aux effets des hypoglycémisants. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez les personnes âgées et chez les personnes qui prennent des bêtabloquants.

Hypothyroïdie

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

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

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est recommandé de surveiller régulièrement le taux de glycémie chez les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est entreprise, modifiée ou arrêtée (voir **Surveillance et essais de laboratoire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Lévothyroxine**).

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par APO-METFORMIN. Cette complication

entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections physiopathologiques, 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 déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 années-patients et environ 0,015 décès par 1 000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Il est essentiel d'assurer une surveillance étroite de la fonction rénale, en particulier chez les patients âgés. Il ne faut pas entreprendre un traitement par APO-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale est normale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez les patients qui reçoivent APO-METFORMIN, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration d'APO-METFORMIN en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la sepsie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer APO-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller aux patients qui reçoivent APO-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) d'éviter toute consommation excessive d'alcool, qu'elle soit aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut suspendre temporairement le traitement par APO-METFORMIN avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués ou toute intervention chirurgicale.

Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, de la 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 d'APO-METFORMIN jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose administrée d'APO-METFORMIN, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois la glycémie du patient maîtrisée. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection

grave. Chez les patients qui reçoivent APO-METFORMIN, des concentrations plasmatiques de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieures à 5 mmol/L, ne témoignent pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peuvent être imputables à d'autres causes, notamment à la mauvaise maîtrise du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

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

Le médecin doit apprendre aux patients 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 d'APO-METFORMIN immédiatement et le patient doit être immédiatement hospitalisé.

Perte de la maîtrise glycémique

Une perte temporaire de la maîtrise 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 maîtrisé grâce à un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut se révéler nécessaire de suspendre le traitement par APO-METFORMIN pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre le traitement par METFORMIN une fois l'épisode aigu terminé.

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

En cas d'échec secondaire durant le traitement APO-METFORMIN, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

Taux de vitamine B₁₂

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de cette substance est conseillé au moins tous les 1 ou 2 ans chez les patients qui reçoivent un traitement à long terme par APO-METFORMIN.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 28 semaines, on a observé une diminution du taux sérique de vitamine B₁₂, auparavant normal, chez environ 7 % des participants qui recevaient APO-METFORMIN, sans constater de manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble se résorber rapidement après l'arrêt du traitement

par APO-METFORMIN ou 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 les patients sous APO-METFORMIN (voir **Surveillance et essais de laboratoire**). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant, ou qui absorbent mal une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B₁₂ sous les valeurs normales.

L'administration prolongée de chlorhydrate de metformine a été associée à une diminution des taux sériques de vitamine B₁₂, laquelle peut causer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été associés au traitement par le chlorhydrate de metformine en présence d'une carence en vitamine B₁₂ (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**). Il est recommandé de surveiller les taux sériques de vitamine B₁₂ (voir **Surveillance et essais de laboratoire**).

Hématologie

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, ayant entraîné la mort dans certains cas, ont été signalés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**). Deux mécanismes ont été décrits pour expliquer l'induction de l'anémie hémolytique auto-immune par la metformine : la formation d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine ou la formation d'auto-anticorps. Il est conseillé de surveiller les paramètres hématologiques (voir **Surveillance et essais de laboratoire**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

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

Fonction neurologique

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été signalés (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**). Dans certains des cas, l'encéphalopathie n'était pas associée à une acidose lactique, une hypoglycémie ou une insuffisance rénale.

Considérations périopératoires

Le traitement par APO-METFORMIN doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures n'exigeant pas de restriction de l'apport

liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre le traitement par APO-METFORMIN 2 jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement de ses reins a été vérifié.

Fonction rénale

Une partie substantielle de la dose d'APO-METFORMIN administrée étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, les patients dont les taux sériques de créatinine dépassent la limite supérieure de la normale en fonction de l'âge ne devraient pas recevoir APO-METFORMIN. Chez les patients âgés, il faut ajuster soigneusement la dose administrée afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir la maîtrise glycémique souhaitée, car le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale des patients âgés qui reçoivent APO-METFORMIN et, en général, ne pas pousser l'ajustement posologique jusqu'à administrer la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

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

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

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

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

Examens radiologiques nécessitant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie, scintigraphie et tomodensitométrie réalisées au moyen de produits de contraste administrés par voie intravasculaire) :

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés réalisée lors de certains examens peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et a été liée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Par conséquent, lorsqu'un examen est programmé, il faut suspendre l'administration d'APO-METFORMIN au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement antidiabétique qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'administration de chlorhydrate de metformine chez les femmes enceintes. APO-METFORMIN est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain et calculée à partir de la surface corporelle). La détermination des concentrations fœtales de metformine a permis de constater que la barrière placentaire s'oppose partiellement au passage de ce produit. Étant donné que les résultats des études menées chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, le traitement par APO-METFORMIN est contre-indiqué durant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Femmes qui allaitent : Les résultats d'études ayant porté sur l'administration de 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. APO-METFORMIN est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Gériatrie (< 65 ans) : Les essais cliniques contrôlés ayant porté sur l'administration de chlorhydrate de metformine ne comprenaient pas assez 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. On sait que le chlorhydrate de metformine est excrété en grande partie par le rein, aussi il ne faut utiliser APO-METFORMIN que chez les patients 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 associé à une altération de la fonction rénale, il faut employer APO-METFORMIN avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il ne faut pas entreprendre un traitement par APO-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme, Acidose lactique**). Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale. Le traitement par APO-METFORMIN doit être soigneusement ajusté afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat. En général, il ne faut pas pousser l'ajustement posologique jusqu'à administrer la dose maximale d'APO-METFORMIN chez les patients âgés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Gériatrie**).

Surveillance et essais 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 étant de diminuer ces valeurs jusqu'à ce qu'elles reviennent dans les limites de la normale. Pendant l'ajustement posologique initial, on peut se fonder sur la glycémie à jeun pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, il faudrait surveiller tant la glycémie que la concentration en hémoglobine glycosylée. Cette dernière mesure peut être particulièrement utile à l'évaluation de la maîtrise du diabète à long terme. Le dosage périodique de la glycémie dans le sang et/ou dans l'urine est nécessaire afin de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme**, Perte de la maîtrise glycémique).

Une évaluation plus fréquente de la glycémie devrait être envisagée lorsque APO-METFORMIN est administré en concomitance avec des médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères ou des médicaments qui provoquent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement après le début du traitement par le(s) médicament(s) pouvant causer une interaction (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques et Autres médicaments**).

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

La surveillance initiale et périodique des paramètres hématologiques (p. ex., concentration en hémoglobine, en hématocrite et numération érythrocytaire) et de la fonction rénale (créatine sérique) devrait être réalisée au moins 1 fois par an (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire et Fonction rénale**). L'anémie mégaloblastique a rarement été observée au cours du traitement par APO-METFORMIN (chlorhydrate de metformine), mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez quelques patients et le traitement à long terme par le chlorhydrate de metformine a été associé à une réduction des taux sériques de vitamine B₁₂. Il convient donc de mesurer périodiquement les taux sériques de vitamine B₁₂ chez les patients qui reçoivent un traitement à long terme par le chlorhydrate de metformine, particulièrement ceux qui souffrent d'anémie ou d'une neuropathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme**, Taux de vitamine B₁₂).

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

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

Chez les patients recevant APO-METFORMIN en association avec la phenprocoumone ou un autre

anticoagulant antivitamine K, il est recommandé de surveiller étroitement le rapport international normalisé (RIN) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres médicaments**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Les réactions indésirables les plus fréquemment associées au traitement par le chlorhydrate de metformine sont : diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie et flatulence.

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais 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 événements indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

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

Les effets indésirables du chlorhydrate de metformine suivants ont été signalés (d'après les données combinées d'essais cliniques et de pharmacovigilance) :

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

Appareil digestif : Très courants (> 1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent liés au traitement par APO-METFORMIN et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent APO-METFORMIN en monothérapie que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec le temps. Il peut parfois se révéler utile de réduire temporairement la dose administrée pour les atténuer.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de

prendre APO-METFORMIN au cours des repas (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Étant donné que la diarrhée et/ou les vomissements peuvent être une cause de déshydratation et d'urémie extra-rénale s'ils sont importants, il faut suspendre temporairement le traitement par APO-METFORMIN en présence de tels symptômes.

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

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

Peau et annexes cutanées : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, la fréquence d'éruption cutanée ou de dermatite était comparable à celle obtenue avec un placebo lors de la prise de chlorhydrate de metformine en monothérapie, et à celle obtenue avec une sulfonylurée lors de la prise du traitement d'association par APO-METFORMIN et une sulfonylurée. La survenue de réactions cutanées comme un érythème, du prurit ou de l'urticaire a été très rarement signalée.

Hématologie : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 29 semaines, on a observé une réduction asymptomatique de la concentration sérique de vitamine B₁₂ sous les valeurs normales chez environ 9 % des patients ayant reçu le chlorhydrate de metformine en monothérapie et chez 6 % des patients qui recevaient le traitement d'association par APO-METFORMIN et une sulfonylurée; aucune diminution significative de la concentration sérique d'acide folique n'a cependant été observée. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégalo-blastique ont été signalés chez les patients recevant de la metformine (aucun cas de la sorte dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), et la fréquence de neuropathie observée dans les essais cliniques n'a pas augmenté. Les données recueillies après la commercialisation font toutefois état de cas graves de neuropathie périphérique chez des patients traités par le chlorhydrate de metformine présentant une carence en vitamine B₁₂ (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme, Taux de vitamine B₁₂**).

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

Fonction hépatique : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). On a rapporté des cas isolés de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et d'hépatite qui ont montré des signes de résolution après l'arrêt du traitement par la metformine.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Troubles hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, ayant causé la mort

dans certains cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie**).

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale supérieure, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements.

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

Investigations : augmentation du taux d'acide lactique dans le sang.

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

Troubles du système nerveux : encéphalopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique**).

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

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

Hypomagnésémie causée par la diarrhée.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'emploi de certains agents antidiabétiques, particulièrement les sulfonyles, peut potentialiser les effets d'APO-METFORMIN. L'administration simultanée d'APO-METFORMIN et d'une sulfonyle peut occasionner une réaction hypoglycémique, surtout chez les patients qui prennent d'autres médicaments ayant eux-mêmes le pouvoir de potentialiser les effets des sulfonyles, 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 chez les volontaires sains.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, aussi la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, est moins grande que dans le cas des sulfonurées, 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 (DNID), l'administration concomitante de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de la metformine. On a cependant observé des diminutions hautement variables de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du glyburide en fonction du temps (ASC) et de la concentration maximale (C_{max}) de cette substance. Étant donné que l'étude comportait l'administration de doses uniques et compte tenu de l'absence de corrélation entre la concentration sanguine de glyburide et les effets pharmacodynamiques de ce produit, on ignore quelle est la portée clinique de cette interaction.

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des sujets sains, l'administration concomitante de metformine et de furosémide s'est traduite par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces 2 produits. D'une part, le 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, l'administration concomitante 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 terminale de ce produit a diminué de 32 % sans que l'élimination rénale du furosémide ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée relative à l'interaction entre la metformine et le furosémide lorsqu'ils 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'administration concomitante de metformine et de nifédipine a entraîné des augmentations respectives de 20 % et de 9 % de la C_{max} plasmatique de metformine et de l'ASC ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}) et la demi-vie de ce produit ne soient altérés. Il semble que la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinaires peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite chez des volontaires sains. Dans les études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents, on a observé une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC

relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude à doses uniques. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**) et d'ajuster avec soin la dose de chlorhydrate de metformine ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinaires (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Les taux de glycémie doivent être surveillés, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est amorcée, modifiée ou interrompue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**) et la dose d'APO-METFORMIN doit être ajustée au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Autres médicaments

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de la maîtrise glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénythiazine, les médicaments employés dans l'hormonothérapie 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. Lorsque l'un de ces agents est administré chez des patients traités par le chlorhydrate de metformine, il convient de surveiller étroitement l'état du patient afin de préserver la maîtrise glycémique. Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut être nécessaire, surtout au début du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**). Si nécessaire, il faut ajuster la posologie de la metformine pendant le traitement par le médicament correspondant et au moment de son interruption (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique, car ils ont la capacité de diminuer la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

On a fait état d'une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone, un anticoagulant, quand cet agent est administré en concomitance avec le chlorhydrate de metformine. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement le rapport international normalisé (RIN) chez les patients recevant le chlorhydrate de metformine en association avec la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**). Chez ces patients, l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine peut en outre provoquer un allongement important du temps de Quick, donc un accroissement du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

Il faut conseiller au patient traité par APO-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool, qu'elle soit aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Le risque d'acidose lactique est augmenté en cas d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de produits médicinaux contenant de l'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut adapter la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours 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 hypoglycémisants oraux en raison de l'aggravation de leur diabète. Il est donc essentiel de procéder régulièrement à des évaluations cliniques et à des épreuves de laboratoire comportant un dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1C}), afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme, Perte de la maîtrise glycémique et Surveillance et essais de laboratoire**).

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

APO-METFORMIN est essentiellement excrété par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. L'administration d'APO-METFORMIN est contre-indiquée chez les patients présentant des taux sériques de créatinine au-dessus de la limite supérieure de la normale pour leur âge (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

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

Un ajustement de la dose d'APO-METFORMIN doit être envisagé au besoin lorsque APO-METFORMIN est administré en concomitance avec des médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères ou des médicaments qui provoquent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement après le début du traitement par le(s) médicament(s) pouvant causer une interaction et lorsque le traitement est interrompu (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques et Autres médicaments**).

Posologie recommandée et modification posologique

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

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

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

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

Gériatrie (> 65 ans) : Le traitement par APO-METFORMIN doit être soigneusement ajusté chez les patients âgés afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale et à un risque de développer une acidose

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

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

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

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par APO-METFORMIN (chlorhydrate de metformine). On pourrait dans un tel cas s'attendre à des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : troubles épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut prendre les mesures afin d'éliminer l'hypothèse d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement et des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées.

Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été dénombrés, certains impliquant l'ingestion de plus de 50 g. Une hypoglycémie a été signalée dans quelque 10 % des cas sans qu'un lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine soit établi. Environ 32 % des cas de surdosage de metformine s'accompagnaient d'une acidose lactique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie 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. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

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

En cas de surdosage présumé, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

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

Distribution : La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les érythrocytes. Le pic glycémique est plus faible que le pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges sont plus susceptibles de représenter un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen se situait entre 63 et 276 L.

Métabolisme : La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'équilibre s'étend environ de 1 à 2 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 à une clairance rénale élevée d'environ 450 mL/min. La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination – durant laquelle est éliminée de 4 % à 5 % de la dose absorbée – est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C) dans des contenants hermétiques.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés APO-METFORMIN à 500 mg contiennent 500 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : méthylcellulose, stéarate de magnésium, hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane. Les comprimés APO-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) à 500 mg sont blancs, ronds, biconvexes et pelliculés. Ils portent sur un côté l'inscription « APO », et sur l'autre, l'inscription « M » sur « 500 » ainsi qu'une sécante à bords en biseau. Offert en bouteilles de 100, 360 ou 500 comprimés.

Les comprimés APO-METFORMIN à 850 mg contiennent 850 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : méthylcellulose, stéarate de magnésium, hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane. Les comprimés APO-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) à 850 mg sont blancs ou blanc cassé, en forme de capsule, biconvexes et pelliculés. Ils portent l'inscription « APO850 » sur un côté et aucune inscription sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 ou 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

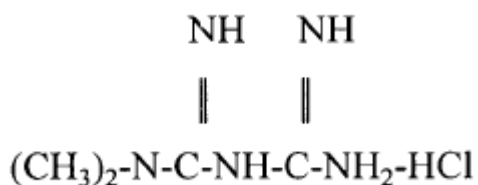
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de metformine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ et 165,6 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche, inodore ou presque inodore.

Le chlorhydrate de metformine est soluble dans l'eau selon un rapport de 1:2, très légèrement soluble dans de l'éthanol (96 %), et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Point de fusion : environ 225 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation, à répartition aléatoire, à l'insu, à dose unique, à deux traitements, à deux séquences et en deux périodes sur APO-METFORMIN en comprimés à 500 mg (Apotex Inc.) et GLUCOPHAGE en comprimés à 500 mg (Nordic Laboratories Inc.) a été menée chez des sujets adultes, de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 18 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

METFORMIN (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng•h/mL)	7182,62 7446,89 (29)	6913,70 7213,14 (30)	103,9	94,6-114,1
ASC _i (ng•h/mL)	7344,41 7606,18 (29)	7081,57 7373,81 (30)	103,7	94,7-113,6
C _{max} (ng/mL)	1167,28 1196,05 (23)	1106,30 1126,58 (19)	105,5	97,1-114,6
T _{max} # (h)	2,50 (de 1,50 à 5,00)	2,50 (0,50-5,00)		
T _{1/2} § (h)	3,05 (23)	3,18 (21)		
* APO-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) en comprimés à 500 mg (Apotex Inc.)				
† GLUCOPHAGE (chlorhydrate de metformine) en comprimés à 500 mg (Nordic Laboratories Inc.), acheté au Canada				
# Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement				
§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement				

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

Cette étude prospective avec répartition aléatoire (UKPDS) a établi les bienfaits à long terme d'une maîtrise intensive de la glycémie chez des patients adultes atteints du diabète de type 2. L'analyse des

résultats des patients accusant une surcharge pondérale qui ont été traités par la metformine après l'échec d'un régime alimentaire seul a révélé :

- Une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe sous metformine (29,8 événements/1 000 années-patients) comparativement au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (43,3 événements/1 000 années-patients, $p = 0,0023$), et aux groupes sous sulfonylurée et sous insulinothérapie combinés (40,1 événements/1 000 années-patients, $p = 0,0034$).
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe sous metformine (7,5 cas/1 000 années-patients) comparativement au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (12,7 cas/1 000 années-patients, $p = 0,017$). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe sous metformine et les groupes ayant reçu un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline.
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe sous metformine (13,5 cas/1 000 années-patients) comparativement au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (20,6 cas/1 000 années-patients, $p = 0,011$), et aux groupes sous sulfonylurée et sous insulinothérapie combinés (18,9 cas/1 000 années-patients, $p = 0,021$).
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe sous metformine (11 événements/1 000 années-patients) comparativement au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (18 événements/1 000 années-patients, $p = 0,01$). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe sous metformine et les groupes ayant reçu un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline.
- Aucune différence significative n'a été notée entre le groupe sous 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 microvasculaires).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

On a pu démontrer que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 g de ce médicament demeurait inférieure à 10 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 spécifique.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque

la dose administrée est très près de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie d'une espèce animale à l'autre. Par ailleurs, l'animal présentant un diabète expérimental est sensible à une dose beaucoup plus faible, à condition que la sécrétion d'insuline ne soit pas nulle.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

1. Toxicité chez l'animal

Toxicité aiguë (DL ₅₀)		
<u>Animal</u>	<u>Voie sous-cutanée</u>	<u>Voie orale</u>
Souris	225 mg/kg	3 500 mg/kg
Poulet	150 mg/kg	
Rat	300 mg/kg	1 000 mg/kg
Lapin	150 mg/kg	350 mg/kg
Cobaye	150 mg/kg	500 mg/kg

Toxicité chronique

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

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

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

B) Une étude de 9 mois a été menée chez 80 rats mâles et femelles, répartis en 4 groupes traités aux doses suivantes :

1 ^{er} groupe	groupe témoin
2 ^e groupe	150 mg/kg par voie orale
3 ^e groupe	300 mg/kg par voie orale

4^e groupe 300 mg/kg par voie orale, accroissement de la dose quotidienne de 100 mg/kg tous les 15 jours

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

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

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 signalé chez l'humain à la suite de l'administration de metformine.

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

L'administration successive de phenformine et de metformine a permis de mettre au jour une différence fondamentale entre ces 2 biguanides quant à leur effet sur la lactacidémie. Dans certains cas, une hyperlactacidémie est survenue après l'administration de phenformine chez des patients dont la lactacidémie était demeurée normale au cours d'un traitement par la metformine. Dans d'autres cas, l'hyperlactacidémie observée pendant un traitement par la phenformine a régressé lorsqu'on a remplacé ce médicament par la metformine. La prise de metformine peut elle aussi provoquer une hausse de la lactacidémie, mais cette hausse sera moins significative sur le plan clinique que celle entraînée par la prise de phenformine.

3. Tératologie

Des études de tératologie ont été menées chez des rates albinos, qu'on avait réparties en 3 groupes. On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés.

Les taux de mortalité étaient à peu près les mêmes pour les 2 groupes ayant reçu de la metformine et

pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les 2 groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de 10 ratons vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans le groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des ratons nés de mères traitées par la metformine était en outre inférieur au poids des ratons issus du groupe témoin.

Néanmoins, 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* 2 juillet 1977;25-29.
2. Beckmann R. Resorption, Verteilung im Organismus und Ausscheidung von Metformin. *Diabetologia* 1969;5:318-324.
3. Benoit R, *et al.* Acidose lactique et phenformine. *L'Union Médicale du Canada* 1976;105:1810-1814.
4. Berger W, *et al.* Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu Paris 1975;239-258.
5. Bermond P. The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on this parameter. XI^e Congrès de la Fédération Internationale de diabétologie, Stockholm, 1967. Ed. Excerpta Medica F.Amsterdam, 1968.
6. Biron P. Metformin monitoring. *CMAJ* 1980;123:11-12.
7. Bouaziz P. Apport à l'étude de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sous thérapie diabétique. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1966.
8. Canadian Diabetes Association. 2003 Clinical Practice Guidelines. Nephropathy. *Can J Diabetes* 2013;S142-144.
9. Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Ca J Diabetes* 2013;S61-68.
10. Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes* 2013;S40-44.
11. Canadian Diabetes Association. 2013 Clinical Practice Guidelines. Targets for glycemic control. *Can J Diabetes* 2013;S31-34.
12. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pre-existing diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;S168-183.
13. Chan JCN, *et al.* Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf* août 1996;15(2):135-157.
14. Cohen RD. The relative risks of different biguanides in the causation of lactic acidosis. *Res Clin Forums* 1979;1(4):125-134.
15. Cohen Y, *et al.* Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N-N-diméthylbiguanide, marqué au C¹⁴. *Thérapie* 1961;XVI:109-120.
16. Cohen Y, *et al.* Étude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral marqué au C¹⁴, le N-N-diméthylbiguanide, après administrations répétées. *Thérapie* 1968;XXIII:1185-1191.

17. Cox D, *et al.* The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with Type 1 or Type 2 diabetes. *IJCP* juillet 2002; (suppl. 129):20-26.
18. Daubresse JC, *et al.* Acidose lactique et thérapeutique par biguanides. *Méd et Hyg* 1975;1168.
19. Debry G, *et al.* Étude du mode d'excrétion du N-N-diméthylbiguanide chez le diabétique adulte. *Thérapie* 1963;XX:351-358.
20. Derot M, *et al.* Retrospective study of the cardiovascular fate of 190 patients treated for 5 years or more with biguanides alone. Résumé de la 11^e réunion annuelle de l'Association européenne pour l'étude du diabète, Munich sept. 1975.
21. Duval D. Contribution à l'étude de l'action hypoglycémiante des biguanides. Thèse de doctorat en médecine, Paris, 1960.
22. Duwoos H, *et al.* Hyperlactacidémie réversible induite par la phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires. *Presse Méd* 1970;78:23-26.
23. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(3):520-525.
24. Hermann LS. Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabete Metab* 1979;3:233-245.
25. Hermann LS. Metabolic effects of Metformin in relation to clinical effects and side effects. Dans : *Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium*, série publiée par la Royal Society of Medicine, 1981;48:17-43.
26. Holle A, *et al.* Biguanide treatment increases the number of insulin receptor sites on human erythrocytes. *The New Engl J Med* 1981;305(10):563-566.
27. Hunt JA, *et al.* The use of phenformin and metformin. Letter to the Editor (lettre à l'éditeur). *MAJ* 1977;117(5):429-430.
28. Irsigler K. Glucoseutilisation and Plasmaliporide bei adiposen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanide (GLUCOPHAGE®). *Wiener Med Wsch* 1969;119:191-194.
29. Isnard F, *et al.* Acidose lactique et biguanides. État actuel de la question en France. *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu* 1977;362-375.
30. Joncas F. Évaluation clinique de GLUCOPHAGE® pour le traitement du diabète de l'adulte. Hôpital Maisonneuve, Montréal. *Union Med Can* janvier 1972.
31. Laurendeau E, *et al.* Traitement du diabète sucré chez des patients âgés hospitalisés avec le N-N-diméthylbiguanide (GLUCOPHAGE®). Hôpital Notre-Dame de la Merci, Montréal, 1970. Réf. Laboratoires Franca Inc. (non publié).

32. Lefebvre P, *et al.* Le mécanisme d'action des biguanides. Biguanides et sécrétion insulinique. Congrès International de Diabétologie de Rémini 1968.
33. Le Jeune C, *et al.* Les effets hyperglycémiantes des médicaments. *Sem Hop Paris* janvier 1994;100-107.
34. Mainguet P, *et al.* *Le diabète* 1972;20(1):39.
35. McKlish A. Toxicité du N-N-diméthylbiguanide chez le chien Beagle. Centre de Recherche Laval, Québec, 1970. Réf. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
36. Meyer F, *et al.* Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanides hypoglycémiantes. *Journée Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu* 1976;341-347.
37. Pelletier G, *et al.* Étude de toxicité chronique du N-N-diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, (Québec). Réf. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
38. Pelletier G, *et al.* Étude tératologique avec le N-N-diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec, 1970. Réf. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
39. Pignard P. Dosage spectrométrique du N-N-diméthylbiguanide dans le sang et l'urine. *Annales de Biologie Clinique* 1962;20:225-233.
40. Sterne J. Oral Hypoglycemic agents. *Medicinal Chemistry* 1969;9(5):193-294.
41. Sterne JM, *et al.* Oral hypoglycemic agents : Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs* 1977;14:41-56.
42. Sterne J. Pharmacology and mechanism of action of the antidiabetic biguanides. Moscou, avril 1977. Article non publié.
43. Stowers JM. Long-term therapy with biguanides. Dans : *Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium*, série publiée par la Royal Society of Medicine. 1981;48:49-57.
44. Stowers JM, *et al.* Oral hypoglycemic agents : Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977;14:41-56.
45. Vague P. Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses. *Le diabète* 1970;18:35-39.
46. Vermulen A, *et al.* Influence of dimethylbiguanide (metformin) on carbohydrate metabolism in obese, non diabetic women. *Diabetologia* 1972;8:8-11.
47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet* 1998;352:854-865.
48. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in

patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837-853.

49. Monographie de produit – GLUCOPHAGE® (chlorhydrate de metformine) en comprimés à 500 mg et 850 mg. sanofi-aventis Canada Inc. Date de révision : 2 mars 2018; N° de contrôle de la présentation : 211582.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr APO-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation d'APO-METFORMIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre APO-METFORMIN et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Communiquez avec votre professionnel de soins de santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement, et demandez s'il existe de nouvelles informations concernant APO-METFORMIN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi APO-METFORMIN est-il utilisé?

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

Comment APO-METFORMIN agit-il?

Le diabète sucré de type 2 apparaît lorsque le corps n'arrive pas à produire suffisamment d'insuline ou lorsqu'il n'utilise pas l'insuline qu'il produit de façon efficace. Il survient alors une augmentation de la glycémie, c.-à-d. du taux de sucre dans le sang, pouvant causer de graves problèmes médicaux, comme des lésions au rein, 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).

APO-METFORMIN permet de maîtriser votre glycémie.

Bien qu'on ne comprenne pas parfaitement le mode d'action d'APO-METFORMIN, on croit qu'il aide votre organisme à utiliser plus efficacement l'insuline qu'il produit naturellement :

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

Quels sont les ingrédients contenus dans APO-METFORMIN?

Ingrédient médicamenteux :

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

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés APO-METFORMIN contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : méthylcellulose, stéarate de magnésium, hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

Formes pharmaceutiques :

Comprimés à 500 mg et 850 mg.

Vous ne devez pas prendre APO-METFORMIN si :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Mises en garde et précautions importantes**

- L'emploi d'APO-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 APO-METFORMIN (voir la section **Acidose lactique** ci-dessous).

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

Acidose lactique

L'emploi d'APO-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 APO-METFORMIN en raison d'un risque accru d'acidose lactique si vous :

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

- devez subir une chirurgie ou êtes en période de convalescence après cette chirurgie;
- avez subi un trouble grave, comme une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral.

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

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

Les signes et les symptômes de l'acidose lactique comprennent l'inconfort, les douleurs musculaires, la respiration difficile ou rapide, l'extrême fatigue, la faiblesse, les dérangements ou les douleurs d'estomac, la sensation de froid, la baisse de la tension artérielle ou le ralentissement du rythme cardiaque.

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

Autres mises en garde que vous devez connaître :

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

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

- les médicaments contre l'asthme comme le salbutamol ou le formotérol (agonistes des récepteurs bêta-2).
- Les inhibiteurs de l'ECA (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension [tension artérielle élevée] peuvent abaisser la glycémie, si bien que leur emploi en association avec APO-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.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Comment prendre APO-METFORMIN :

Les comprimés d'APO-METFORMIN doivent être pris par voie orale (par la bouche).

Posologie habituelle :

Votre médecin vous indiquera la dose de médicament que vous devez prendre et quand vous devez la prendre. Suivez ses consignes. Prenez APO-METFORMIN avec des aliments afin de réduire les symptômes tels que les nausées et les vomissements.

Surdose :

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

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

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

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quels sont les effets secondaires possibles du APO-METFORMIN?

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

Les effets secondaires fréquents d'APO-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 des 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 d'APO-METFORMIN que vous prenez ou interrompre votre traitement de façon temporaire ou

permanente.

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

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

Acidose lactique : Dans de rares cas, APO-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 d'APO-METFORMIN sont rares et sont surtout survenus chez des personnes dont les reins ne fonctionnaient pas normalement. Même si elle se produit rarement, l'acidose lactique peut entraîner la mort chez environ la moitié des gens qui en souffrent.

Il est également important que votre foie fonctionne bien lorsque vous prenez APO-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 APO-METFORMIN.

Votre peau pourrait être plus sensible au soleil lorsque vous prenez APO-METFORMIN. Il faut protéger votre peau du soleil.

Vous devrez également cesser de prendre APO-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 APO-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 téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
PEU FRÉQUENT	
Faiblesse, fatigue ou inconfort marqué	√
Douleur musculaire inhabituelle	√
Difficulté à respirer	√
Dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus	√
Sensation de froid	√
Étourdissements ou sensation de tête légère	√
Irrégularité ou ralentissement soudain du rythme cardiaque	√
RARE	
Acidose lactique (une accumulation d'acide lactique dans le sang) pouvant provoquer la mort ou une mortalité cardiovasculaire et s'accompagnant de symptômes tels que :	√
<ul style="list-style-type: none"> • faiblesse, fatigue ou inconfort marqué, • douleur musculaire inhabituelle, • difficulté à respirer, 	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme / effet	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
<ul style="list-style-type: none"> dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus, douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements, ou de diarrhée, sensation de froid, étourdissements ou sensation de tête légère, irrégularité ou ralentissement du rythme cardiaque. 	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense prolongée, parfois accompagnée de vomissements; la douleur peut irradier dans le dos.	√
Anémie hémolytique (destruction trop rapide des globules rouges, que la moelle osseuse n'arrive pas à remplacer) : les symptômes peuvent comprendre la fatigue, un teint pâle, un rythme cardiaque rapide, un essoufflement, une urine foncée, des frissons et des maux de dos.	√
Encéphalopathie (affection du cerveau qui altère gravement la pensée) : les symptômes neurologiques possibles comprennent une faiblesse musculaire localisée, une altération du jugement ou des difficultés de concentration, des spasmes involontaires, des tremblements, de la difficulté à parler ou à avaler et des convulsions.	√
Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : les signes et symptômes peuvent comprendre un engourdissement progressif, des picotements ou des fourmillements aux pieds ou aux mains et qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras, des douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles ou une sensation de froid douloureux ou de brûlure, une sensibilité extrême au toucher, un manque de coordination et des chutes, une faiblesse musculaire ou une paralysie lorsque des nerfs moteurs sont atteints.	√

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonez sans frais au 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

Conservez le médicament à la température ambiante (15 à 30 °C) dans des contenants hermétiques. Jetez tout médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin. Demandez à votre pharmacien la façon adéquate de jeter vos médicaments.

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-METFORMIN :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision :
août 09, 2021