

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrM-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine

Comprimés, 1000 mg, voie orale

Norme du fabricant

Antihyperglycémiant orale

Mantra Pharma Inc.
1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Date d'approbation initiale :
30 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285403

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	17
7.1.1 Femmes enceintes.....	17
7.1.2 Allaitement.....	17
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	17
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	18
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres	

	données quantitatives.....	19
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d'action.....	23
10.2	Pharmacodynamie	24
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	26
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	27
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	27
14	ESSAIS CLINIQUES	28
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	28
15	MICROBIOLOGIE	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	29
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	31
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés M-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) sont indiqués pour :

- améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes souffrant de diabète sucré de type 2 sensible, stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, en complément d'un régime alimentaire approprié, d'exercice et d'une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie. M-METFORMIN peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage chez les enfants.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques contrôlées portant sur l'emploi de la 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. Des données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées de la metformine chez des sujets âgés en bonne santé suggèrent que la clairance plasmatique totale de la metformine est diminuée, que la demi-vie est prolongée et que la C_{max} est augmentée, comparativement aux jeunes sujets en bonne santé (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)). D'après ces données, il semble que la modification de la pharmacocinétique de la metformine avec le vieillissement soit principalement due à une modification de la fonction rénale. La metformine est excrétée en grande partie par le rein et, comme le risque de réactions indésirables graves au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, M-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le vieillissement étant associé à une diminution de la fonction rénale, M-METFORMIN doit être utilisé avec prudence chez les patients gériatriques. Le traitement par M-METFORMIN ne doit pas être initié chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins que leur fonction rénale ne soit pas significativement réduite. Chez les patients d'âge avancé, la metformine doit être soigneusement titrée pour établir la dose minimale permettant d'obtenir un effet glycémique adéquat. Une surveillance plus attentive et plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire pour aider à la prévention de l'acidose lactique associée à la metformine (voir [4.1 Considérations posologiques, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

M-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients :

- Avec un diabète sucré instable et/ou insulino dépendant (type 1).
- Avec une acidose métabolique aiguë ou chronique, une acidocétose diabétique, avec ou sans coma, des antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être

traitée par l'insuline.

- Avec des antécédents d'acidose lactique, indépendamment des facteurs précipitants.
- En cas d'insuffisance rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m²], d'insuffisance rénale terminale, chez les patients sous dialyse ou lorsque la fonction rénale n'est pas connue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).
- En cas de consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Souffrant d'un dysfonctionnement hépatique grave, étant donné qu'un dysfonctionnement hépatique grave a été associé à certains cas d'acidose lactique, M-METFORMIN doit généralement être évité chez les patients présentant des signes cliniques ou de laboratoire de maladie hépatique.
- Lors d'études radiologiques impliquant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'utilisation de tels produits peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale. L'administration de M-METFORMIN doit être interrompue temporairement pendant la période entourant l'administration de produits de contraste iodés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- En cas de collapsus cardiovasculaire et dans les états pathologiques associés à une hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à une hyperlactacidémie.
- Lors de conditions de stress, telles que des infections sévères, un traumatisme ou une intervention chirurgicale et la phase de récupération qui s'ensuit.
- Souffrant de déshydratation sévère ou de choc.
- Qui sont hypersensibles à la metformine ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médical ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- Pendant la grossesse et l'allaitement (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#))

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de M-METFORMIN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)).
- Il faut conseiller au patient qui reçoit M-METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

M-METFORMIN 1000 mg n'est pas destiné à être utilisé comme dose de départ ni comme traitement initial.

Une dose initiale recommandée plus faible et une augmentation progressive de la dose sont conseillées pour minimiser les symptômes gastro-intestinaux (voir [8.1 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Réactions gastro-intestinales](#)).

Lors de l'instauration du traitement et de l'adaptation de la dose, la glycémie à jeun doit être utilisée pour déterminer la réponse thérapeutique à M-METFORMIN et pour identifier la dose minimale efficace pour les patients.

La metformine est essentiellement excrétée par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. M-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m²], une insuffisance rénale terminale, chez les patients sous dialyse ou lorsque la fonction rénale est inconnue (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique doivent être examinés avant d'envisager l'instauration du traitement par M-METFORMIN chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Il convient d'être prudent dans le choix de la dose pour les personnes âgées et de s'appuyer sur une surveillance attentive et régulière de la fonction rénale. En général, les patients âgés ne doivent pas être titrés à la dose maximale de metformine. Le traitement par M-METFORMIN ne doit pas être initié chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins que leur fonction rénale ne soit pas significativement réduite (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de diminuer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse) ou d'interférer avec l'élimination de la metformine, comme les médicaments cationiques, qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, en raison du risque accru de développer une acidose lactique lors de la coadministration. Une adaptation de la posologie de M-METFORMIN, si nécessaire, doit être envisagée lorsque M-METFORMIN est administré simultanément avec des médicaments cationiques ou avec des médicaments qui produisent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, en particulier au début du traitement avec le médicament interférent et à son arrêt (voir [9.4 Interactions médicamenteuses, médicaments cationiques et autres](#)).

Chez les patients chez qui la dose maximale ne permet pas d'abaisser suffisamment la glycémie, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Les comprimés M-METFORMIN 1000 mg doivent être pris par voie orale une ou deux fois par jour pendant les repas. Le traitement par M-METFORMIN doit être initié à la dose de 1000 mg par voie orale une fois par jour. Une augmentation progressive de la dose est recommandée afin de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux et de permettre l'identification de la dose minimale requise pour un contrôle glycémique adéquat.

La dose habituelle de metformine est de 500 mg trois ou quatre fois par jour, ou 850 mg deux ou trois fois par jour. La dose maximale de metformine ne doit pas dépasser 2,55 g par jour. Chez les patients recevant une dose élevée de metformine (1000 mg ou 2000 mg), il est possible de remplacer deux comprimés de metformine de 500 mg par un comprimé de M-METFORMIN de 1000 mg. Les doses supérieures à 2000 mg peuvent être mieux tolérées si elles sont administrées en 3 doses fractionnées. La dose quotidienne maximale de M-METFORMIN chez les patients ayant un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² à < 45 mL/min/1,73 m² est de 1000 mg.

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

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

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées (> 65 ans) : M-METFORMIN doit être soigneusement ajusté chez les patients âgés afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, en raison d'une fonction rénale altérée associée au vieillissement et du risque de développement d'acidose lactique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique). Chez les patients âgés, la dose initiale et d'entretien de M-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, M-METFORMIN ne doit pas être dosé à la posologie maximale (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Insuffisance rénale : M-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m²], d'insuffisance rénale terminale, chez les patients sous dialyse ou lorsque la fonction rénale est inconnue (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par M-METFORMIN et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients dont la fonction rénale est normale, et une surveillance plus fréquente chez les patients atteints d'insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²) et chez

les patients âgés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

La dose quotidienne maximale de M-METFORMIN chez les patients ayant un DFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m² à < 45 mL/min/1,73 m² est de 1000 mg.

Insuffisance hépatique : L'emploi de M-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de trouble hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)) puisque dans certains cas le trouble hépatique grave est associé à une acidose lactique. M-METFORMIN ne devrait donc pas être administré à des patients dont les résultats cliniques ou les épreuves de laboratoire révèlent une maladie hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

4.4 Administration

Pour minimiser les intolérances gastriques telles que les nausées et les vomissements, les comprimés M-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) doivent être pris par voie orale pendant les repas et doivent être pris entiers, avec un verre d'eau. Ne pas casser ou écraser les comprimés.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre les comprimés M-METFORMIN, il doit attendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par la metformine. Des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale pourraient être attendues dans un tel cas, 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 la 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 la metformine soit établi. Environ 32 % des cas de surdosage de metformine s'accompagnaient d'une acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#)). La metformine se prête à la dialyse, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 1000 mg chlorhydrate de metformine	Crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, povidone et amidon pré-gélatinisé, dioxyde de titane.

Les comprimés M-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) à 1000 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, profondément convexes, portant l'inscription « S » sur une face et « M8 » sur l'autre. Disponibles en bouteilles de 100, 180 et 500 comprimés (présentation commerciale) et en bouteilles de 28 comprimés (échantillon pour médecin).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)

Généralités

M-METFORMIN ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. L'utilisation de M-METFORMIN doit être considérée comme un traitement complémentaire à un régime alimentaire et à un programme d'exercices physiques appropriés, et non comme un substitut à l'un ou l'autre. Il faut veiller à ce que M-METFORMIN ne soit pas administré lorsqu'il existe une contre-indication. Si, pendant le traitement par M-METFORMIN, le patient développe une maladie intercurrente aiguë telle qu'un dysfonctionnement hépatique cliniquement significatif, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou d'autres conditions compliquées par l'hypoxémie qui peuvent également causer une azotémie prérénale, le médicament doit être interrompu. En cas de vomissements, arrêter temporairement le médicament, exclure l'acidose lactique, puis reprendre la posologie avec précaution.

Cardiovasculaire

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) quelle qu'en soit la cause, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus du myocarde aigu et d'autres états caractérisés par une hypoxémie ont été associés à une acidose lactique et peuvent également provoquer une azotémie prérénale. Lorsque de tels événements surviennent chez des patients traités par M-METFORMIN, le médicament doit être rapidement interrompu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être mis en garde contre la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines dans des conditions où des risques d'hypoglycémie sont présents (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie](#)).

Système endocrinien et métabolisme

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

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

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend seulement la metformine dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport énergétique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément un autre agent antidiabétique ou d'éthanol. Le patient âgé, affaibli ou malnutri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne, ou hypophysaire, ou d'insuffisance hépatique ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémifiants. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez la personne âgée et chez celle qui prend des bêtabloquants.

Hypothyroïdie

La metformine entraîne une diminution du taux de thyroïdostimuline (la TSH qui maîtrise l'activité de la thyroïde) chez les patients souffrant d'hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

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

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est nécessaire de surveiller régulièrement le taux de glycémie chez les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est entreprise, modifiée ou arrêtée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine](#)).

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi du M-METFORMIN (voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#)). Cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 mcg/mL.

Chez les patients qui reçoivent de la metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments.

Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale. Il ne faut pas entreprendre un traitement par M-METFORMIN chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale est normale. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit M-METFORMIN, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de M-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 M-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit M-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut renoncer temporairement à employer M-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 de M-METFORMIN jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose administrée de M-METFORMIN, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois la glycémie du patient équilibrée. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. Chez les patients qui reçoivent M-METFORMIN, des concentrations plasmatiques de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de l'écart normal, mais inférieures à 5 mmol/L, ne témoignent pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peuvent être imputables à d'autres causes, notamment au mauvais équilibre du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

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

Le médecin doit apprendre au patient à reconnaître les symptômes pouvant témoigner de l'installation d'une acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de M-METFORMIN immédiatement et le patient doit être immédiatement hospitalisé.

Perte de l'équilibre glycémique

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

La capacité des antidiabétiques oraux de ramener la glycémie au taux cible diminue chez bien des patients après une certaine période. Ce phénomène, qui peut être attribuable à l'évolution

de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la sensibilité au médicament, est appelé échec secondaire et diffère de l'échec primaire qui est dû à l'inefficacité du traitement initial. En cas d'échec secondaire pendant l'emploi de M-METFORMIN, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

Taux de vitamine B₁₂

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

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

Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution des taux sériques de vitamine B₁₂ qui peut provoquer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés lors d'un traitement par la metformine dans le contexte d'une carence en vitamine B₁₂ (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché](#)). Il est recommandé de surveiller les taux sériques de vitamine B₁₂ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Appareil circulatoire

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, ayant entraîné la mort dans certains cas, ont été rapportés (voir [8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché](#)). Deux mécanismes ont été décrits pour l'induction de l'anémie hémolytique auto-immune par la metformine : la formation d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine ou la formation d'autoanticorps. Il est conseillé de surveiller les paramètres hématologiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests 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 M-METFORMIN en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Le traitement par M-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La prise de metformine peut entraîner une pancréatite (voir [8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché](#)). Les cas de pancréatite rapportés se sont produits soit dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir [5 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La réponse à tout traitement antidiabétique devrait faire l'objet d'une surveillance assurée par le dosage périodique de la glycémie à jeun et par la détermination de la concentration en hémoglobine glycosylée, le but visé consistant à ramener les valeurs de ces paramètres à l'intérieur de l'écart normal. Pendant l'adaptation posologique initiale, on peut se fonder sur la glycémie à jeun pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, il faudrait surveiller tant la glycémie que la concentration en hémoglobine glycosylée. Cette dernière mesure peut être particulièrement utile à l'évaluation de l'équilibre du diabète sur une longue période. Le dosage périodique de la glycémie dans le sang et/ou dans l'urine est nécessaire afin de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Perte de l'équilibre glycémique](#)).

Une évaluation plus fréquente de la glycémie devrait être envisagée lorsque l'administration de M-METFORMIN est concomitante à celle de médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères ou à celle de médicaments qui causent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement au début du traitement avec le(s) médicament(s) qui peuvent causer une interaction (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Agents cationiques et Autres médicaments](#)).

La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement par M-METFORMIN et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale, et une surveillance plus fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale ($DFGe < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et chez les patients âgés. Chez les patients dont le $DFGe$ est inférieur à $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, une surveillance plus intensive des biomarqueurs glycémiques et rénaux ainsi que des signes et symptômes de la maladie doit être effectuée surtout si le $DFGe$ est inférieur à $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement de la dose, 7](#)

[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)). M-METFORMIN doit être interrompue si le DFGe diminue à ≤ 30 mL/min/1,73 m² (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il est recommandé de procéder régulièrement à des examens cardiovasculaires, ophtalmologiques, hématologiques, hépatiques et rénaux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, en hémocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire](#)). L'anémie mégalo-blastique est rarement liée à l'emploi de la metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été rapportés dans quelques cas, et le traitement prolongé par metformine a été associé à une réduction de la concentration sérique de vitamine B₁₂. Il convient donc de mesurer périodiquement la concentration sérique de vitamine B₁₂ chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par M-METFORMIN, particulièrement ceux qui souffrent d'anémie ou d'une neuropathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Taux de vitamine B12](#)).

La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie et 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

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 [7 Mises en garde et précautions, Hypothyroïdie et 9.4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine](#)).

Les personnes qui prennent la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K en concomitance avec M-METFORMIN doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) (voir [9.4 Interactions médicamenteuses, Anticoagulants](#)).

Fonction neurologique

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été rapportés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Dans certains des cas rapportés, l'encéphalopathie n'était pas associée à une acidose lactique, une hypoglycémie ou une dysfonction rénale.

Considérations périopératoires

L'emploi de M-METFORMIN doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre l'emploi de M-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

On sait que la metformine est excrétée en grande partie par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. M-METFORMIN est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m² (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Chez les patients d'âge avancé, la dose de M-METFORMIN doit être soigneusement ajustée pour établir la dose minimale permettant d'obtenir un effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé à une diminution de la fonction rénale. Chez les patients âgés, la fonction rénale doit être surveillée plus fréquemment et, en général, la dose de M-METFORMIN ne doit pas être augmentée jusqu'à la dose maximale (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement par M-METFORMIN et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale et une surveillance plus fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²) et chez les patients âgés. Chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m², une surveillance plus intensive des biomarqueurs glycémiques et rénaux et des signes et symptômes de dysfonctionnement rénal est recommandée, surtout si le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). L'administration de M-METFORMIN doit être interrompue si le DFGe diminue à ≤ 30 mL/min/1,73 m² (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Une prudence particulière doit être exercée dans les situations où la fonction rénale peut être altérée, par exemple chez les personnes âgées, en cas de déshydratation, lors de l'initiation d'un traitement antihypertenseur ou d'un traitement diurétique, ou lors de l'initiation d'un traitement par un AINS.

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

L'emploi concomitant de médicaments tels que les agents cationiques excrétés par l'intermédiaire des tubes urinifères peut entraîner une diminution de la fonction rénale, une altération notable des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de M-METFORMIN (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Il faut donc employer ces agents avec prudence.

Une surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'initiation de tout médicament concomitant qui pourrait avoir un impact sur la fonction rénale.

Études radiologiques impliquant l'utilisation de produits de contraste iodés intravasculaires

Les études de contraste intravasculaire avec des produits iodés (par exemple, urogramme intraveineux, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomодensitométrie (TDM) avec produit de contraste intravasculaire) peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez les patients recevant de la metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, chez les patients chez qui une telle étude est prévue, l'administration de M-METFORMIN doit être interrompue temporairement au moment de l'intervention ou avant celle-ci, suspendue pendant 48 heures après l'intervention et réintroduite seulement après que la fonction rénale ait été réévaluée et trouvée normale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

M-METFORMIN est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'innocuité de la metformine chez la femme enceinte n'a pas été établie. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur la metformine chez la femme enceinte.

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, soit environ deux fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain sur la base de la surface corporelle. La détermination des concentrations fœtales a démontré une barrière placentaire partielle à la metformine.

7.1.2 Allaitement

M-METFORMIN est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Des études menées chez des rats en lactation montrent que la metformine est excrétée dans le lait et atteint des taux comparables à ceux du plasma. La metformine est également excrétée dans le lait maternel humain en très petites quantités.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'usage pédiatrique (voir [1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Les essais cliniques comparatifs ayant porté sur l'emploi de la metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune. On sait que la metformine est excrétée en grande partie par le rein, aussi il ne faut utiliser M-METFORMIN que chez le patient dont la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'effet indésirable grave est plus grand en présence d'atteinte rénale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN](#)

[GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)). Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer M-METFORMIN avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il ne faut pas entreprendre un traitement par M-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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, acidose lactique](#)). Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale. M-METFORMIN doit être soigneusement ajusté afin d'adapter soigneusement la dose minimale pour un effet glycémique adéquat. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale de M-METFORMIN au patient âgé (voir [4.1 Considérations posologiques, Personnes âgées](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement de la dose](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'acidose lactique est un effet indésirable rare, mais grave, associée au traitement par la metformine. L'acidose lactique entraîne la mort dans environ 50 % des cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique](#)).

Les réactions indésirables les plus fréquemment associées au traitement par 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 metformine sont des troubles gastro-intestinaux, décrits comme suit : diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale et dyspepsie.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les essais cliniques qui ont servi de base à l'approbation de la présentation originale de la metformine ne sont pas disponibles (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les effets indésirables suivants (une combinaison d'essais cliniques et de données postcommercialisation) ont été signalés pour la metformine :

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

Appareil digestif : Très courants ($> 1/10$). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent liés à l'emploi de metformine et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec le temps. Il peut parfois se révéler utile de réduire temporairement la dose administrée pour les atténuer (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

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

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

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Hématologique : Au cours d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, environ 9 % des patients sous metformine en monothérapie et 6 % des patients sous traitement par metformine/sulfonurée ont développé des taux sériques de vitamine B₁₂ asymptomatiques subnormaux; les taux sériques d'acide folique n'ont pas diminué de façon significative. Cependant, seuls cinq cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés lors de l'administration de metformine (aucun pendant les études cliniques américaines) et aucune augmentation de l'incidence des neuropathies n'a été observée lors des essais cliniques. Cependant, des cas graves de neuropathie périphérique ont été rapportés avec le traitement par metformine dans le cadre de l'expérience postcommercialisation chez des patients présentant une carence en vitamine B₁₂.

La diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ avec diminution des taux sériques lors de l'utilisation à long terme de la metformine est rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$). La considération d'une telle étiologie est recommandée si un patient présente une anémie mégaloblastique.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles de l'appareil circulatoire et du système lymphatique : anémie hémolytique, ayant causé la mort dans certains cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire](#)).

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

Troubles hépatobiliaires : Anomalies lors des tests de la fonction hépatique ou hépatite qui se résorbe après interruption de la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique induite par le médicament, hépatite, pancréatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Investigations : Augmentation du taux d'acide lactique dans le sang. Diminution des taux de thyrostimuline chez les patients avec une hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie](#) et [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

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.

Troubles du système nerveux : Encéphalopathie, neuropathie périphérique chez les patients présentant une carence en vitamine B₁₂ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B12](#)).

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent potentialiser l'effet de M-METFORMIN, notamment les médicaments de type sulfonylurée dans le traitement du diabète. L'administration simultanée de ces deux types de médicaments pourrait produire une réaction hypoglycémique, surtout s'ils sont administrés chez des patients recevant déjà d'autres médicaments qui, eux-mêmes, peuvent potentialiser l'effet des sulfonylurées.

Ces médicaments peuvent être les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol.

Chez les volontaires sains, la pharmacocinétique du propranolol et de l'ibuprofène n'a pas été affectée par la metformine lorsqu'ils ont été administrés conjointement dans des études d'interaction à dose unique.

La metformine se lie de façon négligeable aux protéines plasmatiques et est donc moins susceptible d'interagir avec des médicaments fortement liés aux protéines, tels que les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, que les sulfonylurées, qui sont fortement liées aux protéines sériques.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent être mis en garde contre une consommation excessive d'alcool, qu'elle soit aiguë ou chronique, lors du traitement par M-METFORMIN, car la consommation d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le risque d'acidose lactique est augmenté en cas d'intoxication alcoolique aiguë, notamment en cas de jeûne ou de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés ci-dessous sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c'est-à-dire ceux identifiés comme contre-indiqués).

Anticoagulant :

On a signalé que le taux d'élimination de l'anticoagulant phénprocoumone augmente de 20 % lorsqu'il est utilisé en même temps que la metformine. Par conséquent, une surveillance étroite de l'*International Normalized Ratio* (INR) est recommandée chez les patients administrant simultanément de la metformine et du phénprocoumon ou d'autres anticoagulants de type vitamine K (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Dans de tels cas, une augmentation importante du temps de prothrombine peut survenir à l'arrêt du traitement par M-METFORMIN avec un risque accru d'hémorragie.

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

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de la metformine et du furosémide s'est traduit par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces 2 produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la

metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de la metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC habituellement observées après l'administration du furosémide seul, tandis que la demi-vie de ce produit a diminué de 32 % sans que l'élimination rénale du furosémide ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée relative à l'interaction consécutive à l'administration concomitante de la metformine et du furosémide sur une longue période.

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

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite chez des volontaires sains. 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 qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)) et d'adapter avec soin la dose de M-METFORMIN ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinifères (voir [4.1 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)) et la dose de M-METFORMIN doit être ajustée au besoin (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Autres médicaments

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénothiazine, les médicaments employés dans l'hormonothérapie substitutive comme la lévothyroxine, les œstrogènes, les associations œstroprogestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent quant à eux diminuer la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et M-METFORMIN afin de préserver l'équilibre glycémique. Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut être nécessaire, surtout au début du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Si nécessaire, ajuster la posologie de la metformine pendant le traitement avec le médicament correspondant et à son interruption (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à altérer la fonction rénale (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les études de contraste intravasculaire avec des produits iodés peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez des patients recevant de la metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La metformine est un agent antihyperglycémique qui améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de diabète de type 2, en abaissant la glycémie basale et postprandiale. Ses mécanismes d'action pharmacologiques sont différents de ceux des autres classes d'agents antihyperglycémiques oraux. La metformine diminue la production hépatique de glucose, réduit l'absorption intestinale du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant le captage et l'utilisation périphériques du glucose. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne produit pas d'hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 ou chez les sujets normaux (sauf dans des circonstances particulières) et ne provoque pas d'hyperinsulinémie. Avec le traitement par la metformine, la sécrétion d'insuline reste

inchangée alors que les taux d'insuline à jeun et la réponse insulinique plasmatique diurne peuvent en fait diminuer.

Aux doses thérapeutiques, la metformine n'abaisse pas les taux de glucose plasmatique chez les animaux ou les humains non diabétiques. Il a été démontré que l'administration orale de metformine abaisse efficacement les taux de glucose plasmatique chez les souris diabétiques induites par la streptozocine, les souris KK génétiquement diabétiques, les rats fa/fa femelles obèses et les rats diabétiques induits par l'alloxane. En plus de ses effets antihyperglycémiques, il a été démontré que la metformine a des effets hypolipidémiques et améliore significativement la progression et la régression des lésions athérosclérotiques. Il a également été démontré que la metformine réduit la pression artérielle chez les rats spontanément hypertendus, soit par des effets sympathoinhibiteurs, soit par un effet direct sur la réactivité des muscles lisses vasculaires à la norépinéphrine, et/ou par une atténuation de l'hyperinsulinémie.

L'effet antihyperglycémique de la metformine ne semble pas être dû à des effets sur les concentrations plasmatiques d'insuline ou de glucagon. Bien que certaines études aient démontré que la metformine produit une augmentation de la liaison aux récepteurs de l'insuline ou une augmentation du nombre de récepteurs de faible affinité, il est généralement admis que les effets antihyperglycémiques de la metformine sont peu corrélés à la liaison à l'insuline et que ses effets sur la liaison et le nombre de récepteurs ne sont pas directement liés à ses effets métaboliques et cliniques. Un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline a été exclu comme mécanisme des effets antihyperglycémiques car la metformine n'augmente pas les taux circulants d'insuline et il n'a pas été démontré expérimentalement qu'elle stimule la sécrétion d'insuline. Bien que le mécanisme précis de l'action hypoglycémique de la metformine ne soit pas clair, il est probable qu'elle interrompe les processus oxydatifs mitochondriaux dans le foie et corrige les anomalies du métabolisme calcique intracellulaire dans les tissus sensibles à l'insuline (foie, muscle squelettique et adipocytes) et les tissus cardiovasculaires d'après des études spécifiques.

Le chlorhydrate de metformine est un dérivé du biguanide produisant un effet antihyperglycémique qui ne peut être observé que chez l'homme ou chez l'animal diabétique et seulement lorsqu'il y a sécrétion d'insuline. La metformine, aux doses thérapeutiques, ne provoque pas d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée seule chez l'homme ou chez l'animal non diabétique, sauf en cas d'utilisation d'une dose quasi létale. La metformine n'a aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Le mode d'action de la metformine n'est pas entièrement compris. Il a été postulé que la metformine pourrait potentialiser l'effet de l'insuline ou qu'elle pourrait renforcer l'effet de l'insuline sur le site des récepteurs périphériques. Cette sensibilité accrue semble suivre une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline sur les membranes de la surface cellulaire.

10.2 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 hypoglycémisante de la metformine prenne du temps pour pleinement s'exprimer et aussi que l'activité n'est pas immédiatement perdue lors du retrait du médicament.

10.3 Pharmacocinétique

Aucun essai clinique n'a été réalisé pour étudier la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine.

Absorption :

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

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les érythrocytes. Le pic glycémique est plus faible que le pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges sont plus susceptibles de représenter un compartiment secondaire de distribution. Le volume moyen de distribution (Vd) se situait entre 63 et 2761.

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 [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Élimination

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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Aucune étude pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'a été réalisée. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).
- **Personnes âgées :** Le vieillissement étant associé à une réduction de la fonction rénale, M-METFORMIN doit être utilisé avec prudence lorsque l'âge augmente. Les études cliniques contrôlées sur la metformine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Les données limitées issues des études pharmacocinétiques contrôlées de la metformine chez les sujets âgés en bonne santé suggèrent que la clairance plasmatique totale de la metformine est diminuée,

que la demi-vie est prolongée et que la C_{max} est augmentée, par rapport aux sujets jeunes en bonne santé. D'après ces données, il semble que la modification de la pharmacocinétique de la metformine avec le vieillissement soit principalement due à une modification de la fonction rénale (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

- **Sexe** : Dans les études pharmacocinétiques menées chez des volontaires sains, il n'y avait pas de différences importantes entre les sujets masculins et féminins en ce qui concerne l'ASC de la metformine (hommes = 268, femmes = 293) et la $t_{1/2}$ (hommes = 229, femmes = 260). Cependant, la C_{max} de la metformine était un peu plus élevée chez les sujets féminins (rapport C_{max} femmes/hommes = 1,4). Il est peu probable que les différences entre les sexes pour la C_{max} soient cliniquement importantes.
- **Grossesse et allaitement** : La sécurité d'emploi de la metformine chez les femmes enceintes et allaitantes n'a pas été établie. M-METFORMIN est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Insuffisance hépatique** : Aucune étude pharmacocinétique de la metformine n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La metformine a peu d'effet sur le glycogène hépatique de l'animal sain. Aux doses faibles et moyennes, aucune modification ne se produit. A des doses élevées proches des niveaux létaux, le glycogène hépatique diminue. Cette baisse précède la chute de la glycémie. Cette réaction représente un mécanisme de défense tendant à mobiliser les réserves de l'organisme afin de lutter contre l'hypoglycémie. Chez l'animal diabétique dont la réserve de glycogène hépatique est faible, c'est le contraire qui se produit, et la metformine reconstitue les réserves de glycogène du foie.
- **Insuffisance rénale** : La metformine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Chez les patients dont la fonction rénale est diminuée, la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et la clairance rénale est diminuée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15°C à 30°C) dans des récipients bien fermés.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

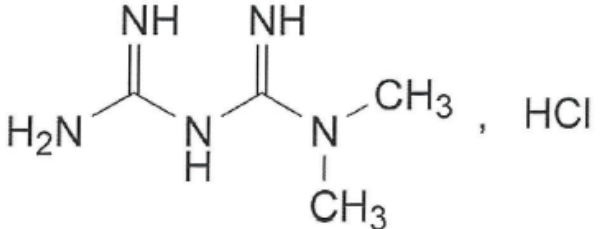
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de metformine

Nom chimique : chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche. Le chlorhydrate de metformine est très soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'éthanol (96 %). Il est pratiquement insoluble dans l'acétone et le dichlorure de méthylène.

Profil de solubilité du pH du chlorhydrate de metformine :

N° de série	Médias	pH	Solubilité (mg/mL)
1	0,1 N HCL	1,2	184,4
2	Tampon d'acétate	4,5	303,6
3	Eau	6,3	420,1
4	Tampon de phosphate	6,8	217,4

Point de fusion : entre 222 et 226°C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés M-METFORMIN (Mantra Pharma Inc.) (administrés en dose de 1 x 1 000 mg) et des comprimés de ^{Pr}GLUCOPHAGE^{MD} (sanofi-aventis Canada Inc., Canada) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 27 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Metformine (1000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %³
ASC _T (ng·h/mL)	13714,95 13928,37 (16,95)	13909,77 14072,59 (15,58)	98,7	93,7 – 104,0
ASC _I (ng·h/mL)	13956,76 14169,15 (16,75)	14117,38 14278,63 (15,40)	99,0	94,0 – 104,2
C _{max} (ng/mL)	2096,62 2139,71 (19,94)	2112,22 2148,20 (18,84)	99,5	93,0 – 106,5
T _{max} ³ (h)	3,00 (1,00 – 4,50)	3,00 (1,00 – 4,00)		
T _½ ⁴ (h)	4,33 (21,82)	4,20 (16,97)		

¹ M-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) comprimés, 1000 mg (Mantra Pharma Inc.)

² GLUCOPHAGE® (chlorhydrate de metformine) comprimés, 2 x 500 mg (sanofi-aventis Canada Inc.)

³ Exprimé uniquement en médiane (intervalle)

⁴ Exprimé uniquement en moyenne arithmétique (CV %)

Les données qui ont servi de base à l'approbation de la présentation originale de la metformine ne sont pas disponibles. Cette section présente plutôt les données d'une étude publiée qui a examiné la sécurité et l'efficacité de la metformine.

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a établi le bénéfice à long terme du contrôle intensif de la glycémie chez les patients adultes atteints de diabète de type 2. L'analyse des résultats pour les patients en surpoids traités par la metformine après l'échec du régime alimentaire seul a montré :

- Une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le

groupe metformine (29,8 événements/1000 patients-années) par rapport au régime seul (43,3 événements/1000 patients-années), $p=0,0023$, et par rapport aux groupes combinés sulfonylurée et insuline en monothérapie (40,1 événements/1000 patients-années), $p=0,0034$.

- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements//1000 patients-années, régime seul 12,7 événements/1000 patients-années, $p=0,017$. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe metformine et ceux qui ont reçu un traitement intensif par sulfonylurée ou insuline.
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale ; la metformine 13,5 événements/1000 patients-années par rapport au régime alimentaire seul 20,6 événements/1000 patients-années ($p=0,011$), et par rapport aux groupes combinant sulfonylurée et insuline en monothérapie 18,9 événements/1000 patients-années ($p=0,021$).
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements/1000 patients-années, régime seul 18 événements/1000 patients-années ($p=0,01$). Il n'y a pas eu de différence significative entre le groupe metformine et ceux qui ont reçu un traitement intensif par sulfonylurée ou insuline.
- Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe metformine et le régime alimentaire seul pour les autres critères d'évaluation agrégés (accident vasculaire cérébral, maladie vasculaire périphérique et complications microvasculaires).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité chronique

Dans une étude de toxicité par voie orale/gavage de 26 semaines, 160 rats Sprague-Dawley ont reçu des doses de 150, 450, 900 mg/kg/jour. La dose sans effet observé dans cette étude était de 150 mg/kg/jour. Diminution du gain de poids corporel aux doses de 450 et 900 mg/kg/jour, des modifications des paramètres de laboratoire clinique (diminution du nombre total de leucocytes, de lymphocytes et de neutrophiles) et du poids de certains organes ont été observées à la dose de 900 mg/kg/jour.

Dans une autre étude de toxicité orale de 39 semaines, 32 chiens beagle ont reçu des doses de 20, 40, 60, 80 mg/kg/jour. Ce n'est qu'à la dose de 80 mg/kg/jour que des effets liés au traitement sur la consommation alimentaire ont été observés chez les femelles.

Des études de toxicité chronique d'une durée de 9 mois ont été réalisées chez 16 chiens beagle, bien que l'intolérance totale de cette espèce animale aux agents hypoglycémiant oraux soit un fait bien établi. Des troubles trophiques et neurologiques avec cachexie conduisent rapidement

à la mort du chien. Pendant les périodes d'administration de la metformine, les résultats de laboratoire étaient dans les limites normales. Les taux d'enzymes étaient quelque peu élevés, mais il est difficile d'attribuer une signification pathologique à leurs valeurs, puisque les sujets du groupe témoin étaient au même niveau que les animaux traités.

Les études pathologiques montrent un degré extrême de dénutrition chez tous les animaux traités à la metformine. Une émaciation profonde, particulièrement marquée dans les tissus adipeux, était évidente dans tous les organes. La cachexie apparaît comme la cause commune de la mort de ces animaux.

Cancérogénicité :

Dans une étude de 26 semaines sur la cancérogénicité cutanée chez des souris transgéniques. 150 souris ont reçu des doses de 500, 1000, 2000 mg/kg/jour. Il n'y a aucun résultat et aucun papillome aux sites de traitement. Dans une étude de cancérogénicité orale/gavage de 104 semaines chez le rat, 400 rats / Sprague-Dawley ont reçu 150, 300, 450 mg/kg/jour pour les mâles et 150, 450, 900, 1200 mg/kg/jour pour les femelles. La dose sans effet observé dans cette étude était de 450 mg/kg/jour. Une hyperplasie parathyroïdienne a été observée chez les mâles à toutes les doses, mais pas chez les femelles.

Des résultats non néoplasiques ont été observés chez les femelles et non chez les mâles, aucune tumorigénicité n'a été observée et une augmentation du poids des reins des femelles à 900 et 1200 mg/kg/jour. Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène du chlorhydrate de metformine.

Génotoxicité :

Les tests *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène de la metformine. Le test AMES a été effectué, à des doses de 100, 333, 1000, 5000 mcg/plaque avec la souche *Salmonella /E. coli*. Les résultats étaient tous négatifs.

Un test *in vitro* de cytogénétique - lymphome de souris a été effectué, doses à 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mcg/plaque avec des souches de cellules de souris /Lymphome. Les résultats obtenus étaient tous négatifs.

Cytogénétique *in vivo* - test du micronoyau de souris, 70 souris ICR ont reçu des doses orales de 500, 1000, 2000 mg/kg. Les résultats obtenus étaient également tous négatifs. Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel mutagène du chlorhydrate de metformine.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Toxicité pour la reproduction

Dans une étude de toxicité de segment I/II chez le rat (Fertilité et toxicité pour le développement), 200 rats Sprague-Dawley Des rats (100 mâles et 100 femelles) ont reçu par voie orale 150, 450, 900 mg/kg/jour. Une diminution du poids des organes reproducteurs mâles

à 900 mg/kg/jour a été notée. Dans une deuxième étude de toxicité de segment III (toxicité pré et postnatale), 100 rats Sprague-Dawley femelles accouplées ont reçu par voie orale 150, 300, 600 mg/kg/jour. La dose sans effet observé dans cette étude était de 150 mg/kg/jour. Une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire des femelles F1 a été observée à 300 et 600 mg/kg/jour.

Dans une troisième étude de toxicité de segment II chez les lapins (toxicité pour le développement chez les lapins), 80 lapines blanches de Nouvelle-Zélande en gestation ont reçu 30, 60 et 90 mg/kg/jour par voie orale ou par sonde gastrique. La dose sans effet observé dans cette étude était supérieure à 90 mg/kg/jour et aucun effet sur les malformations externes, des tissus mous ou du squelette n'a été noté.

Toxicologie particulière :

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel de toxicologie spéciale du chlorhydrate de metformine.

Toxicité juvénile :

Aucune étude animale à long terme n'a été réalisée pour évaluer le potentiel mutagène du chlorhydrate de metformine.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Comprimés de ^{Pr}GLUCOPHAGE^{MD}, 500 mg et 850 mg, numéro de contrôle de la soumission : 211582, monographie de produit, Sanofi-Aventis Canada Inc. (2 mars 2018).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrM-METFORMIN

Comprimés de chlorhydrate de metformine 1000 mg

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **M-METFORMIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **M-METFORMIN**.

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique

- M-METFORMIN peut provoquer une acidose lactique. Il s'agit d'une affection grave lorsque l'organisme contient trop d'acide lactique. Elle peut entraîner la mort.
- Le risque d'acidose lactique est plus élevé si vous avez :
 - des problèmes hépatiques, rénaux ou cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque.
 - vous buvez beaucoup d'alcool. Vous ne devez pas boire d'alcool pendant que vous prenez M-METFORMIN.
- Arrêtez immédiatement de prendre M-METFORMIN et parlez-en à votre professionnel de la santé si vous présentez les symptômes suivants :
 - malaise, douleur musculaire, respiration difficile ou rapide, fatigue extrême, faiblesse, maux d'estomac, douleur à l'estomac, sensation de froid, pression sanguine basse ou rythme cardiaque lent.
- M-METFORMIN peut également provoquer des diarrhées, des nausées, des maux d'estomac, des ballonnements, des gaz ou une perte d'appétit.
 - Si l'un de ces effets secondaires revient après que vous avez pris la même dose de M-METFORMIN pendant plusieurs jours ou semaines, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé. Ces symptômes peuvent être dus à une acidose lactique.
- L'acidose lactique doit être traitée à l'hôpital. Votre professionnel de la santé décidera des meilleures options de traitement pour vous.

Pour quoi M-METFORMIN est-il utilisé?

M-METFORMIN est utilisé pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2. Il est utilisé en plus d'un régime alimentaire approprié, de l'exercice physique et de la perte de poids. M-METFORMIN peut être utilisé avec d'autres médicaments antidiabétiques ou seul.

Comment M-METFORMIN agit-il?

- M-METFORMIN aide à contrôler votre glycémie. Il est censé aider votre organisme à mieux répondre à l'insuline qu'il fabrique naturellement.
- L'hyperglycémie peut être réduite par un régime alimentaire et l'exercice physique, par un certain nombre de médicaments pris par voie orale et par des injections d'insuline.
- Pendant que vous prenez M-METFORMIN, continuez à faire de l'exercice et à suivre le régime alimentaire conseillé par votre professionnel de la santé pour votre diabète.

Quels sont les ingrédients dans M-METFORMIN?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux : crospovidone, stéarate de magnésium, povidone et amidon pré-gélatinisé. L'enrobage des comprimés est composé d'hypromellose, de polyéthylène glycol et de dioxyde de titane.

M-METFORMIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés; 1000 mg

Ne prenez pas M-METFORMIN si :

- vous êtes atteint d'un diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type 1);
- 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);
- vous avez de graves problèmes de foie ou de reins
- vous consommez régulièrement de l'alcool
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (agents de contraste iodé);
- 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.
- 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) ou d'un choc;
- vous présentez une hypersensibilité (hypertension artérielle) ou une allergie à la 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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre M-METFORMIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- Avez des problèmes de foie ou de rein;
- Avez des antécédents de maladie rénale;
- Êtes âgé de 80 ans ou plus et vous n'avez PAS subi de test visant à évaluer votre fonction rénale;
- Souffrez d'une acidocétose métabolique (acidocétose diabétique);
- Avez eu une crise cardiaque récente;
- Avez eu un accident vasculaire cérébral récent;
- Souffrez d'une infection grave;
- Êtes déshydraté;
- Devez subir une intervention chirurgicale;
- Devez subir une radiographie ou un scanner;
- Êtes enceinte, vous allaitez ou vous prévoyez une grossesse;
- Avez une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique;
- Buvez de l'alcool;
- Avez des problèmes hormonaux (glandes surrénales ou pituitaires);
- Souffrez d'hypoglycémie;
- Avez un faible apport calorique quotidien.

Autres mises en garde à connaître :

Taux de vitamine B₁₂ :

- M-METFORMIN peut entraîner un faible taux de vitamine B₁₂. Cela peut provoquer **une neuropathie périphérique** (lésions nerveuses).

Problèmes de thyroïde :

- M-METFORMIN peut provoquer **une hypothyroïdie** (faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes) si :
 - vous avez des problèmes de thyroïde ou si vous êtes traité par la lévothyroxine (un médicament utilisé pour traiter les problèmes de thyroïde).
- Votre professionnel de la santé surveillera la santé de votre thyroïde pendant le traitement.

Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre », ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Hypoglycémie :

- M-METFORMIN provoque rarement une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) par elle-même.
- L'hypoglycémie peut survenir si vous :

- ne mangez pas assez;
- buvez de l'alcool;
- prenez d'autres médicaments pour abaisser le taux de sucre dans le sang;
- vous avez des problèmes hormonaux (glande surrénale ou pituitaire) ou des problèmes de foie.

Contrôles et tests : Vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de la santé, avant, pendant et à la fin de votre traitement. Ils vont :

- Faire des analyses de sang et d'urine pour vérifier votre santé sanguine et votre taux de sucre.
- Vérifier que votre cœur, vos yeux, votre thyroïde et votre foie fonctionnent correctement.
- Vérifier la santé de vos reins avant le début du traitement et pendant le traitement par M-METFORMIN.

Patients âgés de plus de 65 ans :

- Vous ne devez pas prendre M-METFORMIN si vous avez plus de 80 ans, sauf si certains tests sont effectués pour vérifier la santé de vos reins.

Grossesse et allaitement :

Les femmes

- Ne prenez pas de M-METFORMIN si vous êtes enceinte. Elle peut nuire à votre bébé à naître.
- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant votre traitement par M-METFORMIN.
- N'allaitiez pas pendant que vous prenez de M-METFORMIN.

Conduite et utilisation de machines : Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous développez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec M-METFORMIN :

- Autres médicaments contre le diabète comme le glyburide, l'insuline et la rosiglitazone;
- Les produits de contraste intraveineux (comme l'urogramme intraveineux, la cholangiographie intraveineuse, l'angiographie et la tomодensitométrie (TDM) avec produit de contraste intravasculaire);
- La nifédipine, utilisée pour traiter l'hypertension artérielle, les douleurs thoraciques et le phénomène de Raynaud;
- Médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les battements cardiaques irréguliers comme la digoxine;
- Médicaments utilisés pour traiter la douleur comme la morphine;

- Médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers comme la procainamide et la quinidine;
- Médicaments utilisés pour diminuer l'acidité de l'estomac comme la ranitidine et la cimétidine;
- Médicaments utilisés pour traiter la malaria comme la quinine;
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme le triméthoprim et la vancomycine;
- Les médicaments utilisés comme anticoagulants comme le phénprocoumone;
- Médicaments utilisés pour réduire le surplus de liquide dans votre corps (diurétiques), comme le furosémide, l'amiloride et le triamtèrene;
- Les médicaments qui provoquent une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de contrôle de la glycémie. Exemples :
 - Thiazide et autres diurétiques (utilisés pour diminuer le surplus de liquide dans votre corps);
 - Phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie;
 - L'acide nicotinique, utilisé pour prévenir et traiter les carences en niacine;
 - L'isoniazide, utilisé pour traiter les infections tuberculeuses actives;
 - Corticostéroïdes (anti-inflammatoires) comme la prednisone;
 - Les phénothiazines, utilisées pour traiter les troubles mentaux et émotionnels;
 - Les hormones thyroïdiennes, comme la lévothyroxine;
 - Les hormones féminines comme les œstrogènes ou les œstrogènes et le progestatif;
 - Les contraceptifs oraux;
 - Sympathomimétiques (utilisés pour stimuler le système nerveux sympathique);
 - Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, comme l'amlodipine, la fêlodipine, le vérapamil et le diltiazem;
 - Médicaments pour l'asthme tels que le salbutamol ou le formotérol.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'ECA) comme l'énalapril, le lisinopril et le quinapril.

Comment prendre M-METFORMIN :

- Prenez exactement ce que votre professionnel de la santé vous a dit. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr.
- Prendre par voie orale avec un repas.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Ne pas casser ou écraser les comprimés.

Dose habituelle :

- **Adultes de 18 ans et plus :** Votre professionnel de la santé décidera de la meilleure posologie pour vous en fonction de votre état.
- Votre professionnel de la santé peut diminuer votre dose, arrêter votre traitement pendant un certain temps ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut se produire si vous :
 - ressentez des effets secondaires graves, ou
 - votre maladie s'aggrave

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de M-METFORMIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage peuvent être les suivants :

- une respiration rapide ou des difficultés à respirer;
- douleur à l'estomac;
- nausées et vomissements suivis de diarrhée;
- somnolence, faiblesse, vertiges;
- maux de tête.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de M-METFORMIN :

- Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose oubliée.
- Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à M-METFORMIN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **M-METFORMIN**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- la diarrhée;
- nausées, vomissements;
- maux d'estomac;
- douleurs abdominales, ballonnements;
- gaz;
- perte d'appétit;
- perte de poids;
- goût métallique;
- problèmes de peau : réaction cutanée, éruption cutanée, démangeaisons.

M-METFORMIN peut entraîner des résultats d'analyses sanguines anormaux. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pendant votre traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
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			√
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.			√
Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) pouvant entraîner la mort : Se sentir très faible, fatigué ou mal à l'aise, douleur musculaire inhabituelle, difficulté à respirer, malaise gastrique inhabituel ou inattendu, douleur gastrique accompagnée de nausées et de vomissements ou de diarrhée, sensation de froid, sensation de vertige ou d'étourdissement, apparition soudaine d'un rythme cardiaque lent ou irrégulier.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense prolongée, parfois accompagnée de vomissements; la douleur peut irradier dans le dos.			√
Neuropathie périphérique (résultat d'une atteinte des nerfs périphériques) : les signes et symptômes peuvent inclure l'apparition progressive d'un engourdissement, de picotements ou de fourmillements dans les pieds ou les mains, qui peuvent s'étendre vers le haut dans les jambes et les bras, une douleur aiguë, lancinante, lancinante, glacée ou brûlante, une sensibilité extrême au toucher, un manque de coordination et de chute, une faiblesse musculaire ou une paralysie si les nerfs moteurs sont touchés.			√
TRÈS RARE			
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hypothyroïdie (thyroïde inactive/faible) : Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
constipation, visage bouffi, règles plus abondantes que la normale ou irrégulières, hypertrophie de la glande thyroïde.			
Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : démangeaisons, peau rouge lors d'une exposition à la lumière du soleil.		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionner dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations 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 courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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.

Entreposage :

- Conserver à température ambiante (15°C à 30°C) dans des récipients bien fermés.
- Jetez tout médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin. Parlez à votre pharmacien de l'élimination appropriée de vos médicaments.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de M-METFORMIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en contactant Mantra Pharma Inc. au medinfo@mantrapharma.ca, ou au 1-833-248-7326.

Le présent dépliant a été rédigé par Mantra Pharma Inc.
1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Date d'approbation initiale : 30 mai 2024