

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Incluant les renseignements destinés aux patients

Pr NRA-Metformin Tablets

Chlorhydrate de metformine

500 mg, 850 mg

BP

Antihyperglycémiant oral

Fabriqué par :
Nora Pharma Inc.
1565, Lionel-Boulet Blvd
Varenes, Québec, Canada
J3X 1P7

Date de préparation:
26 mars 2025

N^o de contrôle de la présentation. : 294679

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT	34

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **NRA-Metformin Tablets**

Chlorhydrate de metformine

500 mg, 850 mg

BP

Antihyperglycémiant oral

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 500 mg et 850 mg	<i>Povidone K-90, Povidone K-30, Amidon pré-gélatinisé, Stéarate de magnésium, Hypromellose, Dioxyde de titane, Polyéthylène glycol</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'emploi de NRA-Metformin Tablets (Chlorhydrate de Metformine) est indiqué pour améliorer la maîtrise glycémique chez les patients adultes souffrant de diabète sucré de type 2 sensible au chlorhydrate de metformine, stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, en complément à un régime alimentaire approprié, l'exercice et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie.

Le NRA-Metformin Tablets peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques.

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

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques contrôlées portant sur l'emploi de la chlorhydrate de metformine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes. Le chlorhydrate de metformine est essentiellement excrété par le rein, et parce que le risque de réactions indésirables graves au médicament est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, le NRA-Metformin Tablets doit uniquement être utilisé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale). Parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale, le NRA-Metformin Tablets doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés. Un traitement par NRA-Metformin Tablets ne doit pas être administré chez les patients de plus de 80 ans, à moins que la mesure de clairance de créatinine n'indique pas d'altération de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique, Populations particulières, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type 1);
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique compliquée ou non de coma (les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par administration d'insuline);
- Antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants;
- Altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatininémie dépassant la limite supérieure de l'écart normal; néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 µmol/L chez l'homme ou à 124 µmol/L chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance de la créatinine [< 60 mL/min]), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**);
- Consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique;

Dysfonction hépatique grave (cet état ayant été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer le NRA-Metformin Tablets en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection);

Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (il faut interrompre temporairement l'emploi de NRA-Metformin Tablets chez le patient qui fait l'objet d'examen radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale) (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**);

- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie;
- Présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire;

- Déshydratation grave ou choc;
- Hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition de NRA-Metformin Tablets (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients);
- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de Comprimé Chlorhydrate de Metformine (voir **Système endocrinien/métabolisme**, Acidose lactique ci-après).
- Il faut conseiller au patient qui reçoit le Comprimé 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 (voir **Système endocrinien/métabolisme**, Acidose lactique ci-après).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Généralités

Sélection et suivi des patients :

Il importe de bien choisir les patients à qui on administre le NRA-Metformin Tablets. Il est également primordial d'accorder une attention stricte au régime alimentaire et d'établir la posologie du médicament avec soin. La réalisation d'examen de suivi réguliers s'impose pendant toute la durée du traitement.

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

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

Le NRA-Metformin Tablets doit être employé en concomitance avec un régime alimentaire approprié, et non à la place d'un tel régime.

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

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

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré grâce à la prise de Chlorhydrate de Metformine, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes, des cétones, 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 NRA-Metformin Tablets immédiatement et les mesures de soutien appropriées doivent être appliquées.

États hypoxiques :

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

Système endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie

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

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

Hypothyroïdie

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

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

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

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de Chlorhydrate de Metformine. Cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à $5 \mu\text{g} / \text{mL}$.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale. Il ne faut pas entreprendre un traitement par le NRA-Metformin Tablets 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 le Comprimé Chlorhydrate de Metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de NRA-Metformin Tablets 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 le NRA-Metformin Tablets 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 le NRA-Metformin Tablets d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la

prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut renoncer temporairement à employer le NRA-Metformin Tablets 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 NRA-Metformin Tablets 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 le Comprimé Chlorhydrate de Metformine, 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 le Comprimé Chlorhydrate de Metformine, 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 le NRA-Metformin Tablets immédiatement et les mesures de soutien générales doivent être appliquées sans tarder en présence d'une telle acidose. Comme le chlorhydrate de metformine se prête à la dialyse (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée.

Le médecin doit apprendre 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 NRA-Metformin Tablets 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 NRA-Metformin Tablets pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de NRA-Metformin Tablets 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 Comprimé Chlorhydrate de Metformine, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

Taux de vitamine B₁₂

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de cette substance est conseillé, au moins tous les 1 ou 2 ans, chez le patient qui reçoit le NRA-Metformin Tablets 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 le Chlorhydrate de 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 Comprimé de Metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend le NRA-Metformin Tablets (voir « **Surveillance et épreuves de laboratoire** »). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale.

Le traitement prolongé par le chlorhydrate de metformine a été associé à une diminution de la concentration sérique de vitamine B₁₂, laquelle peut causer une neuropathie périphérique. On a rapporté des cas graves de neuropathie périphérique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B₁₂ (voir **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Appareil circulatoire

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Le NRA-Metformin Tablets est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

Fonction neurologique

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

Considérations périopératoires

L'emploi de NRA-Metformin Tablets 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 NRA-Metformin Tablets 2 jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement de ses reins a été vérifié.

Fonction rénale

Une partie substantielle de la dose du chlorhydrate de metformine administrée étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de l'écart normal pondéré en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir le Comprimé Chlorhydrate de Metformine. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose administrée afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir l'équilibre glycémique souhaité, car le vieillissement est associé au ralentissement de la fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale du patient âgé qui reçoit le NRA-Metformin Tablets et, en général, ne pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Avant d'entreprendre le traitement par Comprimé Chlorhydrate de Metformine, puis tous les 6 mois par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale.

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

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

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

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

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes: L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie chez la femme enceinte. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de chlorhydrate de metformine chez les femmes enceintes. Le NRA-Metformin Tablets est contre-indiqué chez les femmes enceintes (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain et calculée à partir de la surface corporelle), la metformine n'a aucun effet tératogène sur les petits de la rate et de la lapine. La détermination des concentrations fœtales de metformine a permis de constater que la barrière placentaire s'oppose partiellement au passage de ce produit. Étant donné que les résultats des études chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, l'emploi de COMPRIMÉS DE METFORMINE est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

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

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les essais cliniques comparatifs ayant porté sur l'emploi du chlorhydrate de metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune. On sait que du chlorhydrate de metformine est excrété en grande partie par le rein, c'est pourquoi le NRA-Metformin Tablets ne doit être utilisé que chez le patient dont la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'effet indésirable grave est plus grand en présence d'atteinte rénale (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer NRA-Metformin Tablets avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Comme les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique, le traitement par le NRA-Metformin Tablets ne doit être amorcé chez les plus de 80 ans que si la mesure de la clairance de créatinine montre que la fonction rénale du sujet n'est pas altérée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique**). Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale. La dose du COMPRIMÉS DE METFORMINE doit être augmentée avec prudence, jusqu'au minimum requis pour obtenir un effet hypoglycémiant adéquat. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale du NRA-Metformin Tablets au patient âgé (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

On recommande d'effectuer des examens cardiovasculaires, ophtalmiques, hématologiques, hépatiques et rénaux périodiquement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, en hématocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins 1 fois par année (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie et Fonction rénale*). L'anémie mégalo-blastique est rarement liée à l'emploi de chlorhydrate de metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Des cas d'altération de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients, et l'administration prolongée chlorhydrate de metformine a été associée à une réduction des taux sériques de vitamine B₁₂. Les taux sériques de vitamine B₁₂ doivent être mesurés périodiquement chez les patients qui reçoivent un traitement au long cours par Comprimé Chlorhydrate de Metformine, en particulier s'ils souffrent d'anémie ou de neuropathie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B₁₂*).

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

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

Dans le cas des patients qui reçoivent le NRA-Metformin Tablets en concomitance avec de la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants antivitamine K, on recommande de surveiller de près le rapport normalisé international (RNI) (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres médicaments*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au traitement par le chlorhydrate de metformine sont la diarrhée, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale, la distension abdominale, la dyspepsie et la flatulence.

Les effets indésirables qui entraînent le plus souvent l'abandon du traitement par le chlorhydrate de metformine sont les troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée, les nausées, les vomissements, la douleur abdominale et la dyspepsie.

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux

d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les essais cliniques sur lesquels reposait l'approbation de la présentation originale du chlorhydrate de metformine ne sont pas disponibles (*voir* **ESSAIS CLINIQUES**).

Les réactions médicamenteuses indésirables suivantes (provenant à la fois des essais cliniques et des données de pharmacovigilance) ont été signalées avec le chlorhydrate de metformine.

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

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

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

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

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

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

Appareil circulatoire : Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B₁₂ a baissé sous la normale sans entraîner de symptôme chez

environ 9 % des patients qui avaient reçu du chlorhydrate de metformine seul et chez 6 % de ceux qui recevaient l'association du chlorhydrate de metformine -sulfonylurée, sans que la concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés dans les essais cliniques chez les patients prenant de la metformine (aucun cas de la sorte dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), alors que la fréquence de neuropathie n'a pas augmenté. Toutefois, chez des patients souffrant de carence en vitamine B₁₂, des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés après la commercialisation le chlorhydrate de metformine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B₁₂*).

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

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation

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

Troubles gastro-intestinaux : Malaises abdominaux, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : Hépatite ou anomalies de l'exploration fonctionnelle hépatique disparaissant à l'arrêt du traitement, hépatite auto-immune, lésions hépatiques médicamenteuses, hépatite, pancréatite (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique*).

Examens : Augmentation des taux sanguins d'acide lactique.

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

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : Acidose lactique, diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ avec diminution des taux sériques durant un traitement au long cours par la metformine, perte de poids, diminution de l'appétit.

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

vitamine.B12).

Hypomagnésiémie en situation de diarrhée.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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

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

Interactions médicament-médicament

Glyburide :

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

Furosémide :

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

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

Nifédipine :

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des augmentations respectives de 20 % et de 9 % de la C_{max} plasmatique de metformine et de l'ASC ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}) et la demi-vie 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, triamtèrene, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine orale a été observée chez des volontaires sains. En effet, 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 ont été observées dans chacune des études sur l'interaction médicamenteuse entre la metformine et la cimétidine, l'une comportant l'administration concomitante de doses uniques et l'autre, l'administration concomitante de doses multiples. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*) et d'adapter avec soin la dose de COMPRIMÉS DE METFORMINE ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par sécrétion tubulaire (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. On recommande donc de surveiller les taux de glucose sanguin de près, surtout au moment où l'administration de l'hormone thyroïdienne débute ou prend fin, ou encore lorsque la dose est modifiée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*) et d'ajuster la posologie de COMPRIMÉS DE METFORMINE au besoin (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

Autres médicaments :

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénothiazine, les produits d'hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme la lévothyroxine, les œstrogènes, les associations 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 le chlorhydrate de metformine afin de préserver l'équilibre glycémique. Il peut être nécessaire de surveiller la glycémie plus fréquemment, en particulier au début du traitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire*). Au besoin, ajuster la posologie de la metformine durant le traitement avec l'autre médicament ainsi que lors de son interruption (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

Les diurétiques, ceux de l'anse en particulier, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique, car ils sont susceptibles d'entraîner une diminution de la fonction rénale (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

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

Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbes médicinales

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

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

Il faut conseiller au patient qui reçoit le NRA-Metformin Tablets d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Le risque d'acidose lactique est plus élevé en cas d'intoxication éthylique aiguë, en particulier chez les personnes qui jeûnent, qui sont dénutries ou qui souffrent d'insuffisance hépatique. On recommande d'éviter la consommation d'alcool ou la prise de médicaments qui en contiennent.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut individualiser la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale

qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés lors des essais cliniques, Appareil digestif*).

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

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

Le chlorhydrate de metformine est excrété abondamment par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'insuffisance rénale. Le NRA-Metformin Tablets est contre-indiqué chez les personnes dont les taux de créatinine sérique dépassent la limite supérieure de la normale pour leur âge (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Étant donné que le vieillissement est associé à une réduction de la fonction rénale et au risque d'acidose lactique, la posologie du NRA-Metformin Tablets doit être augmentée prudemment chez les personnes âgées, de manière à déterminer la plus petite dose nécessaire pour maîtriser adéquatement la glycémie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique*). Comme les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique, le traitement par NRA-Metformin Tablets ne doit être amorcé chez les plus de 80 ans que si la mesure de la clairance de créatinine montre que la fonction rénale du sujet n'est pas altérée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées et Surveillance et épreuves de laboratoire*).

Compte tenu du risque d'acidose lactique, il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de diminuer la fonction rénale (comme les diurétiques, ceux de l'anse en particulier) ou de perturber l'élimination du Comprimé Chlorhydrate de Metformine, comme les agents cationiques éliminés par sécrétion tubulaire (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents cationiques et Autres médicaments*).

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

Dose recommandée et ajustement posologique

Le NRA-Metformin Tablets (chlorhydrate de metformine) est habituellement administré à raison de 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, ou de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour. La dose quotidienne

maximale ne doit pas dépasser 2,55 g. Dans la mesure du possible, on prendra le NRA-Metformin Tablets avec des aliments pour réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements.

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

En général, aucune période de transition n'est nécessaire lors de la substitution du NRA-Metformin Tablets à un hypoglycémiant oral standard, 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'ayant pas été établies chez les enfants et les adolescents, cet agent ne doit pas être utilisé dans cette population de patients (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants*).

Personnes âgées (> 65 ans) : En raison de la diminution de la fonction rénale associée au vieillissement et du risque d'acidose lactique, la posologie du NRA-Metformin Tablets doit être augmentée prudemment chez les personnes âgées, de manière à déterminer la plus petite dose nécessaire pour maîtriser adéquatement la glycémie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique*). Chez les personnes âgées, la dose initiale et la dose d'entretien doivent être modérées, et tout ajustement posologique doit reposer sur une évaluation minutieuse de la fonction rénale. Il faut surveiller la fonction rénale régulièrement et, en règle générale, on ne doit pas pousser l'ajustement posologique du NRA-Metformin Tablets jusqu'à la dose maximale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

Insuffisance rénale : En raison du risque d'acidose lactique, le NRA-Metformin Tablets est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale, chez les patients dont on ignore l'état de la fonction rénale et enfin chez les patients dont les taux de créatinine sérique dépassent la limite supérieure de la normale pour leur âge (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

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

Dose oubliée

Le patient qui oublie de prendre le NRA-Metformin Tablets doit attendre l'heure habituelle de la dose subséquente. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

SURDOSAGE

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par le chlorhydrate de metformine. On pourrait dans un tel cas s'attendre à des réactions indésirables de plus forte

intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : troubles épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut exclure la possibilité d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement et l'instauration des mesures de soutien appropriées.

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

Comme il existe peu de données sur la relation entre la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de la metformine, l'effet de cet agent sur la maîtrise de la glycémie ne peut pas être prédit à partir des seules données pharmacocinétiques. À cet égard, les concentrations tissulaires de metformine dans les deux sites cibles que sont le foie et les muscles semblent plus révélatrices, et le compartiment profond qui alimente ces tissus en metformine est critique et lié aux concentrations plasmatiques. Cette vision des choses donne du poids à ce que l'on observe en clinique, à savoir qu'il faut un certain temps avant que l'action hypoglycémiante de la metformine soit pleinement exprimée et que celle-ci ne disparaît pas immédiatement lorsque le traitement est interrompu.

Pharmacocinétique

Absorption : La metformine est absorbée relativement lentement, durant une période pouvant

atteindre plus de 6 heures.

Distribution : La liaison de la metformine aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine pénètre dans les érythrocytes. Les concentrations sanguines et plasmatiques culminent à peu près en même temps, mais les premières sont inférieures aux secondes. Les érythrocytes sont très probablement un compartiment de distribution secondaire. Le volume de distribution moyen (Vd) se situe entre 63 L et 276 L.

Métabolisme : La metformine n'est pas métabolisée. Elle se concentre principalement dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. À l'état d'équilibre, la concentration plasmatique est de 1 à 2 mcg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Excrétion : La metformine est excrétée dans l'urine à une clairance rénale élevée d'environ 450 mL/min. La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination, durant laquelle est éliminée de 4 % à 5 % de la dose absorbée, est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les Comprimés Chlorhydrate de Metformine doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant hermétique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

- Les NRA-Metformin Tablets 500 mg, contient 500 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient également comme ingrédients non médicinaux, Povidone K-90, Povidone K-30, Amidon pré-gélatinisé, Stéarate de magnésium, Hypromellose, Dioxyde de titane, Polyéthylène glycol.
- Les NRA-Metformin Tablets à 500 mg sont des comprimés pelliculés biconvexes ronds, blancs à blanc cassé, portant les gravures 'MET' et '500' rainurés d'un côté et unis de l'autre. Disponible en flacons de 100, 360 et de 500 comprimés.
- Les NRA-Metformin Tablets 850, mg contient 850 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient également comme ingrédients non médicinaux: Povidone K-90, Povidone K-30, Amidon pré-gélatinisé, Stéarate de magnésium, Hypromellose, Dioxyde de titane, Polyéthylène glycol.
- Les NRA-Metformin Tablets à 850 mg sont des comprimés pelliculés biconvexes ronds, blancs à blanc cassé, portant les gravures 'M' et '850' d'un côté et unis de l'autre. Disponible en flacons de 100, 360 et de 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

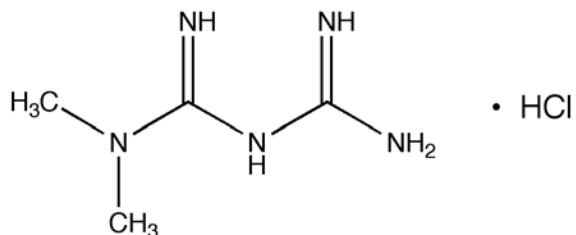
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de metformine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$; 165,67 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :
blanche

Le chlorhydrate de metformine est une poudre
qui fond vers 222-226 °C.

Le chlorhydrate de metformine est librement
soluble dans l'eau, légèrement soluble dans
l'alcool et pratiquement insoluble dans l'acétone et
le chlorure de méthylène.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Des études de bioéquivalence comparant la biodisponibilité des NRA-Metformin Tablets à 500 mg fabriqués par Nora Pharma Inc., avec les comprimés Glucophage[®] à 500 mg fabriqués par Sanofi-Aventis Canada Inc., ont été réalisées chez des volontaires sains en conditions de jeûne et d'alimentation. Les données sur la biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans les tableaux suivants.

Tableau synthétisant les données comparatives de biodisponibilité Produit analysé : metformine

Étude à jeûne (1 comprimé de 500 mg) À partir de valeurs mesurées Non corrigées pour l'activité Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test [†]	Référence [‡]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
AUC _T (ng·h/mL)	7112.93 7271.55 (19.2)	7333.27 7532.83 (22.1)	97.0	93.3 – 100.8
AUC _I (ng·h/mL)	7194.47 7349.95 (18.9)	7421.63 7616.97 (21.7)	96.9	93.3 – 100.7
C _{max} (ng/mL)	956.59 985.33 (23.7)	898.87 930.04 (25.0)	106.4	101.7 – 111.3
T _{max} ³ (h)	2.63 (1.00 - 4.52)	3.33 (1.33 - 6.00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	4.21 (19.6)	4.22 (16.3)		

[†] NRA-Metformin Tablets (Chlorhydrate de Metformine), comprimés à 500 mg (Nora Pharma Inc.)

[‡] Les comprimés Glucophage[®] (Chlorhydrate de Metformine) à 500 mg, (Sanofi-Aventis Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

* Exprimé en tant que valeur médiane (plage) seulement.

** Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

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

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

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

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 manifestations/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (43,3 manifestations/1000 années-patients), $p = 0,0023$, et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (40,1 manifestations/1000 années-patients), $p = 0,0034$;

- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe metformine (7,5 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (12,7 cas/1000 années-patients) ($p = 0,017$) (aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline);

- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe metformine (13,5 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (20,6 cas/1000 années-patients) ($p = 0,011$), et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (18,9 cas/1000 années-patients) ($p = 0,021$);

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe metformine (11 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (18 cas/1000 années-patients) ($p = 0,01$) (aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline).

- Aucune différence significative n'a été notée entre le groupe metformine et le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire pour ce qui est des autres paramètres d'évaluations combinés (AVC, angiopathie périphérique et complications microangiopathiques).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

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

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

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

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

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

Chez l'animal diabétique dont les réserves hépatiques de glycogène sont appauvries, le contraire se produit : l'administration de metformine se traduit par l'accroissement de ces réserves.

Employée *in vitro*, la metformine augmente également l'utilisation du glucose par le tissu musculaire, comme en témoignent les mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg après isolation de tissu musculaire; cette action se fait en aérobie. Même en concentration élevée, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, contrairement au phénylbiguanide.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

1. Toxicité chez l'animal

Dose unique (DL₅₀)

Dose unique (DL ₅₀)	<u>Voie sous-cutanée</u>	<u>Voie orale</u>
<u>Animal</u>		
Souris	225 mg/kg	3500 mg/kg
Poulet	150 mg/kg	
Rat	300 mg/kg	1000 mg/kg
Lapin	150 mg/kg	350 mg/kg
Cobaye	150 mg/kg	500 mg/kg

Toxicité chronique

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Toxicité chez l'humain

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

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

L'administration successive de phenformine et de metformine a permis de mettre au jour une différence fondamentale entre ces 2 biguanides quant à leur effet sur la lactacidémie.

Dans certains cas, une hyperlactacidémie est survenue après l'administration de phenformine chez des patients dont la lactacidémie était demeurée normale au cours d'un traitement par la metformine. Dans d'autres cas, l'hyperlactacidémie observée pendant un traitement par la phenformine a régressé lorsqu'on a remplacé ce médicament par la metformine. La prise de metformine peut elle aussi provoquer une hausse de la lactacidémie, mais cette hausse sera moins significative sur le plan clinique que celle entraînée par l'emploi de phenformine.

3. Effets tératogènes

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

On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés. Les taux de décès étaient à peu près les mêmes pour les 2 groupes ayant reçu de la metformine et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les 2 groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de 10 rats vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans le groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des rats nés de mères traitées par la metformine était en outre inférieur au poids des rats issus du groupe témoin.

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

RÉFÉRENCES

- 1) Alberti, K.G.M. et al: Lactic Acidosis. The Lancet, July 2, 25-29, 1977.
- 2) Beckmann, R.: Résorption, distribution dans l'organisme et élimination de la Metformine. Diabétologia, 5:318-324, 1969.
- 3) Benoit, R. et al: Acidose lactique et phenformine. L'Union Médicale du Canada, 105: 1810-1814, 1976.
- 4) Berger, W et al: Problèmes d'actualité concernant le mécanisme d'action des biguanides. Jour.Diab. Hôtel-Dieu Paris, 239-258, 1975.
- 5) Bermond, P.: The coefficient of insulin efficacy. Effect of Metformin on this parameter. XI^e Congr^s Fédération Int. Diabétologie, Stockholm, 1967. Ed. Excerpta Medica F. Amsterdam, 1968.
- 6) Biron, P.: Metformin monitoring. C.M.A.J., 123:11-12, 1980.
- 7) Bouaziz, Pl.: Apport à l'étude de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse sous thérapie diabétique. Thèse de doctorat en Médecine, Paris. 1966.
- 8) Canadian Diabetes Association. Nephropathy. Canadian Journal of Diabetes. 2003 Clinical Practice Guidelines; 2013:S66-71
- 9) Canadian Diabetes Association. Pharmacologic management of type 2 diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2003:S61-68
- 10) Canadian Diabetes Association. Physical activity and diabetes. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013;S40-44.
- 11) Canadian Diabetes Association. Targets for glycemic control. Canadian Journal of Diabetes. 2013 Clinical Practice Guidelines;2013:S34-34.
- 12) Canadian Diabetes Association. Pre-existing diabetes and pregnancy. Canadian Journal of Diabetes. Clinical Practice Guidelines Expert Committee;2013:S168-183.
- 13) Chan JCN, et al. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. Drug Safety, 1996 Aug; 15(2):135-157.
- 14) Cohen, R.D.: The relative risks of different biguanides in the causation of lactic acidosis. Research and Clinical Forums. 1979;1(4): 125-134.
- 15) Cohen, Y. et al: Etude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral, le N.N. Diméthylbiguanide, marqué au C¹⁴. Thérapie 109-120, 1961.

- 16) Cohen, Y. et al: Etude autoradiographique chez la souris d'un antidiabétique oral marqué au C¹⁴, le N.N. Diméthylbiguanide, après administrations répétées. *Thérapie* 1968;23: 1185-1191.
- 17) Cox D, et al. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with Type 1 or Type 2 diabetes. *IJCP* 2002 July; (Suppl. 129):20-26.
- 18) Daubresse, J.C. et al: Acidose lactique et thérapeutique par biguanides. *Méd. et Hyg.* 1168, 1975.
- 19) Debry, G. et al: Etude du mode d'excrétion du N.N .Diméthylbiguanide chez le diabétique adulte. *Thérapie.* 1965;20:351-358.
- 20) Derot, M. et al: Retrospective study of the cardiovascular fate of 190 patients treated for 5 years or more with biguanides alone. Abstracts, 11th Annual Meeting, Munich Sept., 1975.
- 21) Duval, D.: Contribution à l'étude de l'action hypoglycémisante des biguanides. Thèse de Doctorat en Médecine, Paris. 1960.
- 22) Duwoos, H. et al: Hyperlactacidémie réversible induite par la phenformine avec asthénie musculaire et signes cardio-respiratoires. *Presse Méd.* 78: 23-26, 1970.
- 23) Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2002;77(3):520-525.
- 24) Hermann, L.S .: Metformin: A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Diabète et Métabolisme*, 3:233-245, 1979.
- 25) Hermann, L.S .: Metabolic effects of Metformin in relation to clinical effects and side effects in Biguanide Therapy Today. International Congress and Symposium, series published by the Royal Society of Medicine, 48:17-43, 1981.
- 26) Holle, A. et al: Biguanide treatment increases the number of insulin receptor sites on human erythrocytes. *The New Engl. J. Med.* 305:10, 563-566, 1981.
- 27) Hunt, J.A. et al: The use of phenformin and metformin. Letter to the Editor, *C.M.A.J.*, 117:(5)429- 430, 1977.
- 28) Irsigler, K.: Glucoseutilisation and Plasmaliporide bei adiposen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanide (GLUCOPHAGE). *wiener med. Wsch.* 119:191-194, 1969.

- 29) Isnard, F. et al: Acidose lactique et biguanides. Etat actuel de la question en France. Journées Annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu 362-375, 1977.
- 30) Joncas, F: Evaluation clinique de GLUCOPHAGE pour le traitement du diabète de l'adulte. Hôpital Maisonneuve, Montréal. L'Union Médicale du Canada, Jan. Issue, 1972.
- 31) Laurendeau, Ed. et al: Traitement du diabète sucré chez des patients âgés, hospitalisés avec le N.N .Diméthylbiguanide (GLUCOPHAGE). Hôpital Notre-Dame de la Merci. Montréal, 1970. Ref Lab. Franca (non publié).
- 32) Lefebvre, P. et al: Le mécanisme d'action des biguanides. Biguanides et sécrétion insulinique. Congrès International de Diabétologie de Rémini, 1968.
- 33) Le Jeune C, et al: Les effets hyperglycémians des médicaments. *Sem. Hop. Paris.* January 1994:100-107.
- 34) Mainguet, P. et al: Le diabète, 20:(1) 39, 1972.
- 35) McKlish, A. Toxicité du N.N .Diméthylbiguanide chez le chien Beagle. Centre de recherches Laval, Québec (1970). Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publié).
- 36) Meyer, F. et al: Données nouvelles sur le mécanisme d'action des biguanides hypoglycémians. Journées annuelles de diabétologie de l'hôtel-Dieu, 341-347, 1967.
- 37) Pelletier, G. et al: Etude de toxicité chronique de N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de recherche Laval, Québec. Ref. Laboratoires Franca Inc. (non publiée)
- 38) Pelletier, G. et al: Etude tératologique avec le N.N. Diméthylbiguanide chez le rat. Centre de Recherche Laval, Québec. Ref.laboratoires Franca Inc. (non publiée) 1970.
- 39) Pignard, P.: Dosage spectrophotométrique du N.N. Diméthylbiguanide dans le sang et l'urine. *Annales de Biologie Clinique.* 20:225-233, 1962.
- 40) Sterne, J.: Oral Hypoglycemic agents. *Medicinal Chemistry,* 9(5):193-294, 1969.
- 41) Sterne, J.M. et al: Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs,* 14:41-56, 1977.
- 42) Sterne, J.: Pharmacology and mechanism of action of the antidiabetic biguanides. Paper read in Moscow, April 1977, Unpublished.
- 43) Stowers, J.M.: Long-term therapy with biguanides in:Biguanide Therapy Today, International Congress and Symposium, Series published by the Royal Society of Medicine, 48:49-57, 1981.

- 44) Stowers, J.M. et al: Oral hypoglycemic agents: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, 14:41-56, 1977.
- 45) Vague, P. Effet d'une dose unique de metformine sur la tolérance au glucose des sujets normaux ou obèses. *Le Diabète*, 18:35-39, 1970.
- 46) Vermulen, A. et al: Influence of dimethylbiguanide (metformin) on carbohydrate metabolism in obese, non diabetic women. *Diabetologia*, 8:8-11, 1972.
- 47) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998;352:854-865.
- 48) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352:837- 853.
- 49) GLUCOPHAGE® (comprimés de chlorhydrate de metformine, 500 mg et 850 mg), numéro de contrôle de la présentation 211582, monographie de produit, sanofi-aventis Canada Inc., date de révision 2 mars 2018

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

Pr NRA-Metformin Tablets

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser NRA-Metformin Tablets:

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

Comment le NRA-Metformin Tablets agit-il?

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

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

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

Le NRA-Metformin Tablets permet de maîtriser votre glycémie.

Bien qu'on ne comprenne pas parfaitement le mode d'action du NRA-Metformin Tablets, on croit que la metformine aide votre organisme à utiliser plus efficacement l'insuline qu'il produit naturellement :

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

Quels sont les ingrédients du NRA-Metformin Tablets?

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux du NRA-Metformin Tablets est le chlorhydrate de metformine.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Le NRA-Metformin Tablets contient les ingrédients non médicamenteux suivants : Povidone K-90, Povidone K-30, Amidon prégélatinisé, Stéarate de magnésium, Hypromellose, Dioxyde de titane, Polyéthylène glycol.

Le NRA-Metformin Tablets est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés de 500 mg et de 850 mg.

Vous ne devez pas prendre Le NRA-Metformin Tablets si :

- vous êtes atteint d'un diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type I);
- vous souffrez d'une acidose métabolique (y compris une acidocétose diabétique, avec ou sans coma, ou des antécédents d'acidocétose, avec ou sans coma,
- vous avez des antécédents d'acidose lactique (trop grande quantité d'acide dans le sang);
- vous buvez beaucoup d'alcool (consommation chronique ou consommation occasionnelle excessive);
- vous avez des problèmes de foie ou de reins (maladie ou dysfonctionnement hépatique grave ou maladie ou insuffisance rénale);
- vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants (produits de contraste iodés);
- vous présentez des facteurs de stress, une infection grave ou un traumatisme;
- vous devez subir une chirurgie ou êtes en période de convalescence;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- vous présentez une hypersensibilité ou une allergie au chlorhydrate de metformine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition du produit ou de son contenant;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une maladie susceptible d'entraîner une hypoxémie (diminution du taux d'oxygène dans le sang), par exemple une insuffisance cardiorespiratoire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

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

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

Acidose lactique

L'emploi du NRA-Metformin Tablets peut, dans de rares cas, donner lieu à une complication grave appelée *acidose lactique*, qui est susceptible de mettre votre vie en danger.

Vous ne devez pas prendre NRA-Metformin Tablets en raison d'un risque accru d'acidose lactique si:

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

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

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

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

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

Autres mises en garde pertinentes

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec la Chlorhydrate de metformine et commandent une surveillance étroite de votre dose ou de votre état :

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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

- Les inhibiteurs de l'ECA (médicaments pour traiter l'hypertension (tension artérielle élevée)) peuvent abaisser la glycémie, si bien que leur emploi en association avec Chlorhydrate de metformine doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Avant de prendre un médicament ou un produit à base d'herbes médicinales, consultez d'abord votre professionnel de la santé.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment le NRA-Metformin Tablets se prend-il?

Le COMPRIMÉS DE METFORMINE se prend par voie orale (par la bouche).

Posologie habituelle :

Votre médecin vous indiquera la dose de médicament à prendre et le moment pour ce faire. Suivez ses consignes. Prenez le NRA-Metformin Tablets avec des aliments afin de réduire les symptômes tels que les nausées et les vomissements.

Surdose :

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

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

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre le NRA-Metformin Tablets, attendez l'heure habituelle de la prochaine dose. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quels sont les effets secondaires possibles du NRA-Metformin Tablets?

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

Les effets secondaires fréquents du Chlorhydrate de metformine comprennent :

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

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

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

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

Acidose lactique. Dans de rares cas, Chlorhydrate de metformine peut provoquer un effet secondaire grave appelé ***acidose lactique***. Cette maladie est causée par une accumulation d'acide lactique dans le sang et peut entraîner de graves lésions. Les cas d'acidose lactique associés à l'emploi du chlorhydrate de metformine sont rares et sont surtout survenus chez des personnes dont les reins ne fonctionnaient pas normalement. Même si elle se produit rarement, l'acidose lactique peut entraîner la mort chez environ la moitié des gens qui en souffrent.

Il est également important que votre foie fonctionne bien lorsque vous prenez le NRA-Metformin Tablets, car il permet d'éliminer l'acide lactique accumulé dans votre sang.

Si vous avez des problèmes de reins ou de foie, assurez-vous de le mentionner à votre médecin avant de prendre le NRA-Metformin Tablets.

Le NRA-Metformin Tablets peut augmenter la sensibilité de la peau aux rayons solaires. Protégez votre peau du soleil.

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme / effet	Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
PEU FRÉQUENT	√
Faiblesse, fatigue ou inconfort marqués	√
Douleur musculaire inhabituelle	√
Difficulté à respirer	√
Dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus	√
Sensation de froid	√
Étourdissements ou sensation de tête légère	√
Irrégularité ou ralentissement soudain du rythme cardiaque	√
RARE	√
Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang), susceptible de causer la mort ou le décès cardiovasculaire	
Symptômes possibles :	
<ul style="list-style-type: none"> • faiblesse, fatigue ou inconfort marqués • douleur musculaire inhabituelle • difficulté à respirer • dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus • douleur gastrique avec nausées et vomissements, ou diarrhée • sensation de froid • étourdissements ou sensation de tête légère • irrégularité ou ralentissement du rythme cardiaque 	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense prolongée pouvant s'accompagner de vomissements; la douleur peut se propager vers le dos.	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE	
Symptôme / effet	Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
Anémie hémolytique (survient lorsque les globules rouges sont détruits plus rapidement qu'ils ne sont remplacés par la moelle osseuse) : Symptômes possibles : fatigue, pâleur, fréquence cardiaque rapide, essoufflement, urines foncées, frissons, maux de dos.	√
Encéphalopathie (maladie du cerveau qui modifie grandement la pensée) : Symptômes neurologiques possibles : faiblesse musculaire régionale, difficulté à prendre des décisions ou à se concentrer, secousses musculaires involontaires, tremblements, troubles de l'élocution et de la déglutition, crise épileptique.	√
Neuropathie périphérique (affection causée par une lésion des nerfs périphériques) : Signes et symptômes possibles : sensation graduelle d'engourdissement, de picotement ou de fourmillement dans les pieds ou les mains, douleur vive, lancinante, pulsatile ou sensation de douleur à type de froid ou de brûlure, sensibilité tactile extrême, manque de coordination et chute, faiblesse musculaire ou paralysie si les nerfs moteurs sont touchés.	√

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

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER
CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage sur NRA-Metformin Tablets:

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Trouvez la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé et comprenant ces renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>); le site Web du fabricant (www.norapharma.ca) ou au 1-888-270-9874.

Ce dépliant a été rédigé par Nora Pharma Inc.

Dernière révision : 26 mars 2025