MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr]METFORMIN ER

Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée

Comprimés de libération prolongée, 500 mg et 1 000 mg, voie orale

Norme du fabricant

Agent antihyperglycémiant oral

Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Date d'approbation initiale :
24 juin 2025

Date de révision :
le 24 avril 2026

Numéro de contrôle : 305801

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.	

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2
TABLEAU DES MATIÈRES 2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4
1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4
2 CONTRE-INDICATIONS 4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6
4.1 Considérations posologiques 6
4.2 Dose recommandée et modification posologique 7
4.4 Administration 8
4.5 Dose oubliée 8
5 SURDOSAGE 8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 10
7.1 Populations particulières 16
7.1.1 Femmes enceintes 16
7.1.2 Allaitement 16
7.1.3 Enfants 17
7.1.4 Personnes âgées 17
8 EFFETS INDÉSIRABLES 17
8.1 Aperçu des effets indésirables 17
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 17

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %).....20
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché.....21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....21
9.3 Interactions médicament-comportement 21
9.4 Interactions médicament-médicament 22
9.5 Interactions médicament-aliment 24
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....24
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 24
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 24
10.1 Mode d'action 24
10.2 Pharmacodynamie.....27
10.3 Pharmacocinétique.....28
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 31
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 32
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 32
14 ESSAIS CLINIQUES 32
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....32
14.2 Résultats de l'étude.....33
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....37
15 MICROBIOLOGIE 40
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... 40
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 42
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... 43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée (chlorhydrate de metformine) sont indiqués pour :

- le contrôle de l'hyperglycémie chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 (non insulinodépendant, apparition tardive), en complément de la gestion diététique, de l'exercice physique et de la réduction pondérale, ou lorsque le traitement par insuline n'est pas approprié.
- peut être utilisé en monothérapie ou en association avec une sulfonylurée.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Lors d'études cliniques contrôlées sur le chlorhydrate de metformine, le nombre de patients âgés n'était pas suffisamment élevé pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes. Selon des données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées qui ont évalué le chlorhydrate de metformine chez des personnes âgées en bonne santé, la clairance plasmatique totale est diminuée, la demi-vie est prolongée et la C_{max} est augmentée comparativement à des sujets plus jeunes en bonne santé(voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique). D'après ces données, il apparaît que le changement de la pharmacocinétique de la metformine avec le vieillissement est principalement dû à un changement au niveau de la fonction rénale. Le traitement par metformine ne doit pas être instauré chez les patients de plus de 80 ans, sauf si leur fonction rénale n'est pas significativement réduite. Chez les patients d'âge avancé, la metformine doit être soigneusement titrée afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé à une fonction rénale réduite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal). La metformine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Une surveillance plus attentive et plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire pour aider à prévenir l'acidose lactique associée à la metformine (voir 4.1 Considérations posologiques, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique, 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée (chlorhydrate de metformine) sont contre-

indiqués pour les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie du produit.
- ayant un diabète instable et/ou de type 1 (insulino-dépendant).
- avec une acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris l'acidocétose diabétique, avec ou sans coma; des antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être traitée par l'insuline.
- avec des antécédents d'acidose lactique, quels que soient les facteurs déclenchants.
- souffrant d'une insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de < 30 mL/min/1,73 m^2), ou d'une insuffisance rénale terminale chez les patients sous dialyse ou dont l'état de la fonction rénale est inconnu (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- ayant une consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique.
- souffrant d'un dysfonctionnement hépatique grave. Étant donné qu'un dysfonctionnement hépatique grave a été associé à certains cas d'acidose lactique, le chlorhydrate de metformine doit généralement être évité chez les patients présentant des signes cliniques ou biologiques de maladie hépatique.
- qui subissent des études radiologiques impliquant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés sont en cours, car l'utilisation de ces produits peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale. La metformine doit être temporairement interrompue pendant la période entourant l'administration des produits de contraste iodés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- présentant un collapsus cardiovasculaire ou états pathologiques associés à l'hypoxie, comme une insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent reliés à une hyperlactacidémie.
- qui sont dans une période de stress, soit à la suite d'une infection grave, d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale, et pendant la période de rétablissement.
- souffrant d'une grave déshydratation.
- qui sont enceintes ou qui allaitement (voir 7.1.1 Femmes enceintes et 7.1.2 Allaitement).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut survenir

pendant le traitement par METFORMIN ER (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique).

On doit conseiller aux patients traités par METFORMIN ER d'éviter toute consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique, car la prise d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La sélection de la dose chez les personnes âgées doit être effectuée avec prudence et doit être basée sur une surveillance attentive et régulière de la fonction rénale. En règle générale, les patients âgés ne doivent pas recevoir la dose maximale de metformine. Le traitement par METFORMIN ER ne doit pas être instauré chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins que leur fonction rénale ne soit pas significativement réduite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, 7.1.4 Personnes âgées).

METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée doit être pris une fois par jour avec de la nourriture pour assurer une administration optimale de la dose de metformine à la circulation systémique (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique). Chez les patients adultes diabétiques de type 2, il convient de déterminer individuellement la dose minimale d'METFORMIN ER qui permettra de réduire adéquatement la glycémie, en visant des cibles glycémiques aussi proches que possible de la normale. Il est recommandé de commencer par une dose initiale plus faible et d'augmenter progressivement la dose pour minimiser les symptômes gastro-intestinaux.

Lors de l'initiation du traitement et de l'ajustement de la dose, la glycémie à jeun doit être utilisée pour déterminer la réponse thérapeutique à l'METFORMIN ER et pour identifier la dose minimale efficace pour les patients.

La metformine est en grande partie excrétée par les reins et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte de la fonction rénale. METFORMIN ER est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave [débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/min/1,73 m^2)], une insuffisance rénale terminale, chez les patients sous dialyse ou lorsque la fonction rénale n'est pas connue (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique doivent être passés en revue avant que l'instauration d'METFORMIN ER chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

On doit user de prudence lorsqu'on utilise de façon concomitante des médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier des diurétiques de l'anse) ou

nuire à l'élimination de la metformine, comme les agents cationiques, qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, en raison de l'augmentation du risque d'acidose lactique au cours de l'administration concomitante. Un ajustement de la posologie d'METFORMIN ER, si nécessaire, doit être envisagé lorsque METFORMIN ER est administré simultanément avec des médicaments cationiques ou avec des médicaments qui produisent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, en particulier au début du traitement avec le médicament interférent et à son arrêt (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments cationiques et Autres).

Chez les patients chez lesquels la dose maximale recommandée ne parvient pas à réduire suffisamment la glycémie, le médicament doit être arrêté.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le traitement par METFORMIN ER doit généralement être initié à 1 000 mg une fois par jour, pris avec le repas du soir. METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée doit être pris avec de la nourriture pour assurer une administration optimale de la dose de metformine à la circulation systémique. Une augmentation progressive de la dose par paliers de 500 mg par semaine est recommandée, afin de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux et de permettre l'identification de la dose minimale requise pour un contrôle glycémique adéquat.

La dose maximale recommandée est de 2 000 mg une fois par jour, à prendre avec le repas du soir.

La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement par METFORMIN ER et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale, et une surveillance plus fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m^2) et chez les patients âgés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal). La dose quotidienne maximale d'METFORMIN ER chez les patients ayant un DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m^2 à < 45 mL/min/1,73 m^2 est de 1 000 mg.

Transfert à partir d'autres traitements antidiabétiques

Lors du transfert de patients passant d'agents hypoglycémiants oraux standard, autres que le chlorpropamide, à METFORMIN ER, aucune période de transition n'est généralement nécessaire. Les patients traités par metformine à libération immédiate sont passés aux comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, une fois par jour, sans incident (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). Après le passage de la formulation à libération immédiate aux comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine, le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé et les ajustements posologiques effectués en conséquence. Lors du transfert de patients traités par chlorpropamide, des précautions doivent être prises pendant les deux premières semaines en raison de la rétention prolongée du chlorpropamide dans l'organisme, ce qui entraîne un chevauchement des effets médicamenteux et une possible hypoglycémie.

Traitement concomitant par METFORMINE ER et sulfamide hypoglycémiant oral chez les patients adultes

Si les patients n'ont pas répondu à quatre semaines de monothérapie à la dose maximale d'METFORMIN ER, il convient d'envisager l'ajout progressif d'une sulfonylurée orale tout en poursuivant le traitement par METFORMIN ER à la dose maximale, même en cas d'échec primaire ou secondaire antérieur à une sulfonylurée. Avec un traitement concomitant par metformine et sulfonylurée, le contrôle souhaité de la glycémie peut être obtenu en ajustant la dose de chaque médicament. Lors d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu un traitement antérieur par glyburide, 15 mg/jour, l'efficacité du chlorhydrate de metformine en association avec le glyburide a été comparée à l'efficacité du glyburide seul (placebo), pour obtenir un contrôle glycémique tel que mesuré par des réductions significatives par rapport à la valeur initiale de la glycémie à jeun, de l'HbA_{1c}, de la fructosamine et de la réponse glycémique (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). La dose minimale efficace de chaque médicament doit être identifiée. En cas de traitement concomitant par METFORMIN ER et sulfonylurée, il existe un risque d'hypoglycémie. Des précautions appropriées doivent être prises. Si les patients n'ont pas répondu de manière satisfaisante après 1 à 3 mois de traitement concomitant avec la dose maximale d'METFORMIN ER et la dose maximale d'une sulfonylurée orale, envisagez des alternatives thérapeutiques, notamment le passage à l'insuline.

4.4 Administration

Les comprimés doivent être pris entiers, avec un verre d'eau. Lors de l'initiation du traitement et de l'ajustement de la dose, la glycémie à jeun doit être utilisée pour déterminer la réponse thérapeutique à l'METFORMIN ER et pour identifier la dose minimale efficace pour les patients. Les comprimés à libération prolongée METFORMIN ER doivent être pris une fois par jour avec de la nourriture et doivent être pris entiers, avec un verre d'eau. Ne pas casser ni écraser les comprimés.

4.5 Dose oubliée

Si une dose d'METFORMIN ER est oubliée, elle doit être prise dès que possible, avec de la nourriture. Toutefois, s'il reste moins de dix heures avant la dose suivante, sautez la dose oubliée et revenez au schéma posologique habituel. Ne doublez pas la dose. Si les patients ne se sentent pas bien ou si les tests de glycémie à domicile révèlent des niveaux élevés, il faut communiquer avec un médecin.

5 SURDOSAGE

Aucun surdosage de chlorhydrate de metformine n'a été signalé. On s'attend à ce que des effets indésirables d'un caractère plus intense, y compris un malaise épigastrique, des nausées et des vomissements suivis de diarrhée, de somnolence, de faiblesse, d'étourdissements, de malaise et de maux de tête soient observés. Dans les cas où de tels symptômes persistent, la présence d'une acidose lactique doit être exclue. Le traitement doit être interrompu et un traitement

symptomatique adéquat doit être instauré.

Des cas de surdosage ont été signalés avec le chlorhydrate de metformine, des doses de plus de 50 g ayant été ingérées. Une hypoglycémie a été constatée dans environ 10 % des cas, mais aucun lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a pu être établi. Une acidose lactique a été signalée dans environ 32 % des cas de surdosage de metformine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique). La metformine est dialysable et sa clairance pouvant atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut s'avérer utile afin d'éliminer la quantité de metformine accumulée lorsqu'on soupçonne un surdosage.

Une pancréatite peut survenir dans le contexte d'un surdosage de metformine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Formes posologiques / concentrations / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée : 500 mg	Dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.
	METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée : 1000 mg :	Carbomère homopolymère de type A, carbomère homopolymère de type B, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, sébacate de dibutyle, stéarate de magnésium.

METFORMIN ER en comprimés de 500 mg sont pelliculés blancs ou blanc cassé, ovales, biconvexes et à bords biseautés. Gravé « APO-ER » sur un côté, « MET500 » sur l'autre côté.

METFORMIN ER 500 mg est disponible en flacons de 100 et 500, avec dessiccant.

METFORMIN ER en comprimés de 1000 mg sont pelliculés blancs ou blanc cassé, ovales, biconvexes et à bords biseautés. Ils portent l'inscription « M1G » gravée sur un côté et « APO » sur l'autre.

METFORMIN ER 1000 mg est disponible en flacons de 100 et 500 avec dessiccant.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'utilisation d'METFORMIN ER doit être considérée comme un traitement en complément d'un régime alimentaire et d'exercice physique approprié, et non comme un substitut à l'un ou l'autre. Il convient de veiller à ce qu'METFORMIN ER ne soit pas administré en cas de contre-indication. Si, au cours du traitement par metformine, le patient développe une maladie intercurrente aiguë telle qu'un dysfonctionnement hépatique cliniquement significatif, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou d'autres affections compliquées par une hypoxémie pouvant également entraîner une azotémie prérénale, le médicament doit être arrêté. En cas de vomissements, arrêtez temporairement le médicament, excluez l'acidose lactique, puis reprenez le dosage avec prudence.

Cardiovasculaire

États hypoxiques : Un collapsus cardiovasculaire (choc) quelle qu'en soit la cause, une insuffisance cardiaque congestive aiguë, un infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par une hypoxémie ont été associés à une acidose lactique et peuvent également provoquer une azotémie prérénale. En présence de telles affections, le traitement par METFORMIN ER doit être immédiatement interrompu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dans les conditions où un risque d'hypoglycémie est présent, on doit aviser les patients de ne pas conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On doit aviser les patients recevant METFORMIN ER, en association avec une sulfonylurée ou l'insuline, de prendre les précautions nécessaires pour prévenir l'hypoglycémie pendant qu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine potentiellement dangereuse.

Endocrinien/métabolisme

Modification de l'état clinique des patients dont le diabète de type 2 était auparavant maîtrisé :

Chez les patients diabétiques qui ont été auparavant bien maîtrisés avec METFORMIN ER, mais qui présentent des anomalies biochimiques ou une maladie clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie), on doit chercher rapidement les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation des patients doit inclure un 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 cas d'acidose sous l'une ou l'autre forme, METFORMIN ER doit être arrêté immédiatement et des mesures correctives appropriées doivent être prises (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypoglycémie

L'hypoglycémie ne survient pas chez les patients traités au moyen du chlorhydrate de metformine en monothérapie, dans des conditions normales. Cependant, les patients peuvent souffrir d'hypoglycémie si leur apport énergétique est insuffisant, s'ils se livrent à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'ils prennent un autre hypoglycémiant ou de l'alcool en concomitance.
Les personnes âgées, affaiblies ou dont l'alimentation est déficiente, ainsi que les patients atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, sont particulièrement vulnérables aux effets hypoglycémiants.
L'hypoglycémie peut être difficile à déceler en présence d'âge avancé ou de prise de bêtabloquant.

Hypothyroïdie

La metformine entraîne une réduction du taux de thyréostimuline (thyroid stimulating hormone [TSH]) dans le sang chez les patients traités ou non en raison d'une hypothyroïdie (voir 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché). Une surveillance régulière des taux de TSH est recommandée chez les patients souffrant d'hypothyroïdie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Surveillance et tests de laboratoire). Des études ont montré que la metformine réduisait les taux plasmatiques de TSH, souvent jusqu'à des valeurs sous les normales, lorsqu'elle était administrée à des patients présentant une hypothyroïdie non traitée ou une hypothyroïdie traitée efficacement au moyen de la lévothyroxine. La réduction des taux plasmatiques de TSH causée par la metformine n'est pas observée lorsque cette dernière est administrée aux patients ayant une fonction thyroïdienne normale. Il semblerait que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.
La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Une surveillance attentive de la glycémie est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque le traitement par les hormones thyroïdiennes est instauré, modifié ou arrêté (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire et 9.4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine).

Acidose lactique

Lacidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut survenir pendant le traitement par METFORMIN ER. Lorsqu'elle survient, elle est mortelle dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxie tissulaires importantes. L'acidose lactique se définit par une élévation de la concentration sanguine de lactate, une diminution du pH sanguin, un déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et une élévation du rapport lactate/pyruvate. Lorsque la metformine a été impliquée dans l'acidose lactique, des taux plasmatiques de

metformine > 5 mcg/mL ont généralement été observés.

L'incidence rapportée de l'acidose lactique chez les patients recevant du chlorhydrate de metformine est très faible (0,03 cas pour 1 000 années-patients). Les cas signalés sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale importante, incluant à la fois une maladie rénale intrinsèque et une hypoperfusion rénale. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant une prise en charge pharmacologique présentent un risque accru d'acidose lactique. Il est essentiel d'assurer une surveillance étroite de la fonction rénale, en particulier chez les personnes âgées. Le risque d'acidose lactique augmente avec le degré de dysfonctionnement rénal et l'âge du patient. Le risque d'acidose lactique peut donc être significativement réduit par une surveillance régulière de la fonction rénale chez les patients prenant METFORMIN ER et par l'utilisation de la dose minimale efficace d'METFORMIN ER. De plus, il faut interrompre immédiatement l'administration d'METFORMIN ER en présence de toute affection liée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à un sepsis. Comme un trouble de la fonction hépatique peut se traduire par une diminution significative de la capacité d'éliminer le lactate, il faut généralement éviter d'administrer l'METFORMIN ER en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évoquant une telle affection. Les patients doivent être mis en garde contre une consommation excessive d'alcool lors de la prise d'METFORMIN ER, car la consommation d'alcool potentialise l'effet du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. L'acidose lactique apparaît souvent de façon discrète et ne s'accompagne que de symptômes non spécifiques comme des malaises, une myalgie, une détresse respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. Chez un patient atteint d'acidose lactique qui prend l'METFORMIN ER, le médicament doit être arrêté immédiatement. Étant donné que le chlorhydrate de metformine est dialysable, une hémodialyse rapide est recommandée pour corriger l'acidose et éliminer la metformine accumulée.

Les médecins doivent apprendre à leurs patients à reconnaître les symptômes évoquant une apparition de l'acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, le traitement par METFORMIN ER doit être interrompu immédiatement et le patient doit être hospitalisé sans délai.

Perte du contrôle glycémique

Une perte temporaire du contrôle glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez les patients dont le diabète était maîtrisé au moyen d'un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par METFORMIN ER et de le remplacer temporairement par de l'insuline. METFORMIN ER doit être réinstauré une fois l'épisode aigu résolu.

Taux de vitamine B12

Une altération de l'absorption de la vitamine B12 a été signalée chez certains patients. Par conséquent, il est recommandé de mesurer la vitamine B12 sérique au moins tous les un à deux ans chez les patients suivant un traitement à long terme par METFORMIN ER.
Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 28 semaines, on a observé une diminution du taux sérique de vitamine B12, auparavant normal, chez environ 7 % des participants qui recevaient la metformine, sans constater de manifestations cliniques. Cette diminution, possiblement attribuable à une interférence avec l'absorption de la vitamine B12 à partir du complexe vitamine B12–facteur intrinsèque, est cependant très rarement associée à une anémie et semble rapidement réversible à l'arrêt de la metformine ou avec une supplémentation en vitamine B12. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans chez les patients sous metformine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire), et toute anomalie apparente doit être étudiée et gérée de manière appropriée. Certaines personnes (qui présentent un apport en vitamine B12 ou en calcium insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) semblent prédisposées à une réduction du taux de vitamine B12 sous les valeurs normales.
Un traitement prolongé au moyen de la metformine a été associé à une diminution de la concentration sérique de vitamine B12, qui peut causer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés avec un traitement par metformine dans le cadre d'une carence en vitamine B12. Une surveillance des taux sériques de vitamine B12 est recommandée.

Hématologique

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, dont certains ont eu une issue fatale, ont été signalés. Deux mécanismes ont été décrits pour expliquer l'anémie hémolytique immune attribuable à la metformine : la formation d'anticorps contre le complexe érythrocytes-metformine et la formation d'autoanticorps. Il est recommandé de surveiller les paramètres hématologiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Étant donné qu'un dysfonctionnement de la fonction hépatique a été associé à certains cas d'acidose lactique, METFORMIN ER doit généralement être évité chez les patients présentant des signes cliniques ou biologiques de maladie hépatique. METFORMIN ER est contre-indiqué chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement hépatique grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Des cas graves de pancréatite ont été signalés chez des patients recevant de la metformine. Les cas de pancréatite signalés sont survenus soit dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir 5 SURDOSAGE, 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché), soit chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine avec une insuffisance rénale concomitante et/ou une acidose lactique, indiquant une accumulation de metformine.

Surveillance et tests de laboratoire

La réponse à l'METFORMIN ER doit être surveillée par une mesure périodique de la glycémie à jeun et des taux d'hémoglobine glycosylée dans le but de diminuer ces taux vers la plage normale. Lors de la titration initiale de la dose, la glycémie à jeun peut être utilisée pour déterminer la réponse à la dose thérapeutique. Par la suite, le glucose et l'hémoglobine glycosylée doivent être surveillés. Les dosages de l'hémoglobine glycosylée peuvent être particulièrement utiles pour évaluer le contrôle à long terme.

Une surveillance plus fréquente de la glycémie doit être envisagée lorsque METFORMIN ER est administré simultanément avec des médicaments cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale, ou avec des médicaments qui produisent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, en particulier au début du traitement avec le(s) médicament(s) interférent(s) (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments cationiques et autres).

La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement par METFORMIN ER et périodiquement par la suite, au moins une fois par an chez les patients ayant une fonction rénale normale, et une surveillance plus fréquente chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m^2) et chez les patients âgés.
Chez les patients dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73m^2, une surveillance plus intensive des biomarqueurs glycémiques et rénaux et des signes et symptômes de dysfonctionnement rénal est recommandée, en particulier si le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2 (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal). METFORMIN ER doit être arrêté si le DFGe diminue à ≤ 30 mL/min/1,73 m^2 (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Surveillance initiale et périodique des paramètres hématologiques (par exemple, hémoglobine/hématocrite et indices de globules rouges). Bien que l'anémie mégaloblastique ait rarement été observée avec le traitement par le chlorhydrate de metformine, si celle-ci est suspectée, une carence en vitamine B12 doit être exclue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Une attention particulière doit être accordée aux complications à court et à long terme propres au diabète. Des examens cardiovasculaires, ophtalmiques, hépatiques et radiologiques périodiques sont conseillés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une surveillance régulière des taux de thyréostimuline (TSH) est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie).

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez les patients sous lévothyroxine qui présentent une hypothyroïdie, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou abandonnée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie et 9.4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine).

Chez les patients recevant simultanément METFORMIN ER et de la phenprocoumone ou d'autres

anticoagulants antivitamine K, une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

Neurologique

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été signalés (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché). L'encéphalopathie n'était associée, dans certains cas, ni à l'acidose lactique, ni à l'hypoglycémie, ni à l'insuffisance rénale.

Considérations péri-opératoires

Le traitement par la metformine doit être interrompu temporairement avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures qui ne nécessitent pas une consommation limitée d'aliments et de liquides). La metformine doit être interrompue 2 jours avant l'intervention chirurgicale et ne doit pas être reprise tant que l'apport oral du patient n'a pas repris et que la fonction rénale n'a pas été évaluée comme normale.

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

Les études de contraste intravasculaire avec des produits iodés (par exemple, urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste intravasculaire) peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez les patients recevant de la metformine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Par conséquent, chez les patients chez qui une telle étude est prévue, METFORMIN ER doit être temporairement interrompu au moment de l'intervention ou avant celle-ci, suspendu pendant 48 heures après l'intervention et réinstauré uniquement après ré-évaluation de la fonction rénale et qu'elle soit normale.

Rénale

Le chlorhydrate de metformine étant en grande partie excrétée par les reins, le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte de la fonction rénale. METFORMIN ER est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave; DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2 (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement par METFORMIN ER et périodiquement par la suite, avec une surveillance plus fréquente chez les patients dont le DFGe diminue à moins de 60 mL/min/1,73 m^2. Chez les patients d'un âge avancé, la metformine doit être soigneusement titrée pour établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé à une fonction rénale réduite. Chez les patients âgés, la fonction rénale doit être surveillée plus fréquemment et, en général, METFORMIN ER ne doit pas être titré à la dose maximale (voir 4.1 Considérations posologiques et 4.2 Dose recommandée et modification posologique). Chez les patients chez lesquels le développement d'un dysfonctionnement rénal est anticipé, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment et METFORMIN ER doit être

arrêté si le DFGe diminue à ≤ 30 mL/min/1,73 m^2 (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

On doit se montrer particulièrement prudent en présence d'un risque d'insuffisance rénale, par exemple, chez les personnes âgées, en cas de déshydratation après l'instauration d'un traitement au moyen d'un antihypertenseur, d'un diurétique ou d'un AINS.

Les études radiologiques impliquant l'utilisation de produits de contraste iodés peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë et ont été associées à une acidose lactique chez les patients recevant de la metformine. La metformine doit être interrompue 2 jours avant les examens radiologiques et ne doit pas être reprise tant que la prise orale du patient n'a pas repris et que la fonction rénale n'a pas été évaluée comme normale.

Utilisation concomitante de médicaments pouvant modifier la fonction rénale ou l'élimination de la metformine : L'utilisation concomitante de médicaments tels que les médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale, peut altérer la fonction rénale, entraîner une modification significative des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de la metformine (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Il faut donc utiliser ces médicaments avec prudence.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

METFORMIN ER est contre-indiqué pendant la grossesse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). L'innocuité de la metformine chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Des informations récentes suggèrent fortement que des niveaux anormaux de glycémie pendant la grossesse sont associés à une incidence plus élevée d'anomalies congénitales. Il est recommandé d'utiliser de l'insuline pendant la grossesse pour maintenir la glycémie aussi proche que possible de la normale.

L'étude combinée de fertilité et de toxicité pour le développement chez le rat (0, 150, 450 ou 900 mg/kg/jour par voie orale) n'a montré aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement embryofœtal, bien qu'une diminution du poids des organes reproducteurs mâles ait été observée à une dose de 900 mg/kg/jour. Une étude de développement embryofœtal chez le lapin n'a révélé aucun effet sur les malformations externes, des tissus mous ou du squelette, ni sur les variations à une dose allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

METFORMIN ER est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Des études sur des rates allaitantes ont montré que la metformine est excrétée dans le lait et atteint des niveaux comparables à ceux du plasma. Le chlorhydrate de metformine est

également excrété dans le lait maternel humain en très petites quantités.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (> 80 ans)

Le traitement par metformine ne doit pas être instauré chez les patients de plus de 80 ans, à moins que leur fonction rénale ne soit pas significativement réduite, car les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique, 7.1.4 Personnes âgées). Il convient d'être prudent dans le choix de la dose, qui doit être basée sur une surveillance attentive et plus fréquente de la fonction rénale. Chez les patients âgés, la metformine doit être soigneusement titrée afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, car le vieillissement est associé à une fonction rénale réduite (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique et Populations particulières). En règle générale, les patients âgés ne doivent pas recevoir la dose maximale d'METFORMIN ER (voir 4.1 Considérations posologiques, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'acidose lactique est une réaction indésirable rare mais grave associée au traitement par chlorhydrate de metformine. L'acidose lactique est mortelle dans environ 50 % des cas (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Acidose lactique).

Les symptômes gastro-intestinaux (GI) (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie et flatulences) sont des réactions courantes au traitement par chlorhydrate de metformine. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement.

De plus, comme les symptômes gastro-intestinaux au début du traitement semblent être liés à la dose, ils peuvent être atténués par une augmentation progressive de la dose et en demandant aux patients de prendre leurs médicaments avec les repas.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques

peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans des essais cliniques menés aux États-Unis, plus de 1 000 patients atteints de diabète de type 2 ont été traités avec du chlorhydrate de metformine à raison de 1 500 à 2 000 mg/jour dans des études contrôlées par placebo et par voie active.

Les troubles gastro-intestinaux étaient les événements les plus fréquents dans tous les essais. Le **Tableau 2** présente l'incidence combinée des effets indésirables gastro-intestinaux survenus dans une étude de phase 2 et une étude de phase 3 comparant les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à la metformine à libération immédiate, ainsi que dans la prolongation ouverte de l'étude de phase 3.

Tableau 2 : événements indésirables gastro-intestinaux combinés survenant chez au moins 5 % des patients, dans trois essais cliniques*

Classification par système et organe/terme privilégié	Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée (1500 mg) 1 f.p.j. N = 176 (%)	Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée (2 000 mg) 1 f.p.j. N = 279 (%)	Metformine IR 1 500 mg matin/soir N = 174 (%)
Patients présentant au moins un EI	133 (75,6)	222 (79,6)	136 (78,2)
Troubles gastro-intestinaux	85 (48,3)	134 (48,0)	73 (42,0)
Diarrhée	32 (18,2)	63 (22,6)	30 (17,2)
Nausées	30 (17)	41 (14,7)	24 (13,8)
Dyspepsie	15 (8,5)	35 (12,5)	13 (7,5)
Vomissements	14 (8,0)	15 (5,4)	6 (3,5)
Distension abdominale	5 (2,8)	22 (7,9)	1 (0,6)
Constipation	8 (4,5)	14 (5)	5 (2,9)
Douleurs abdominales	13 (7,4)	12 (4,3)	7 (4,0)

* Les données combinées proviennent d'une étude de phase 2 et d'une étude de phase 3 comparant les comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à la metformine à libération immédiate, ainsi que de la prolongation ouverte de l'étude de phase 3.

Lors de l'essai de phase 3 comparant l'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée aux comprimés de metformine à libération immédiate, les quatre schémas thérapeutiques (comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 1 500 mg une fois par jour, 1 500 mg deux fois par jour, 2 000 mg une fois par jour et metformine IR 1 500 mg deux fois par jour) présentaient des profils d'innocuité comparables. Les patients dans les groupes de traitement recevant le médicament une fois par jour n'ont pas signalé de fréquence plus élevée d'événements indésirables que ceux des groupes de traitement à deux fois par jour. La survenue d'événements indésirables gastro-intestinaux était comparable entre tous les groupes de traitement. Tous les groupes de traitement par comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine ont signalé moins de cas de diarrhée et de nausées que le groupe de traitement à libération immédiate au cours de la première semaine de la période de titration [dose de 1 000 mg].

Lors de l'étude contrôlée par placebo, les patients recevant un traitement de fond à base de glyburide (SU; sulfonylurée) ont été randomisés pour recevoir un traitement complémentaire consistant en l'un des trois schémas thérapeutiques différents de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine ou un placebo. Au total, 431 patients ont reçu des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine + SU et 144 patients un placebo + SU. Les événements indésirables signalés chez plus de 5 % des patients traités par des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine, qui étaient plus fréquents dans le groupe combiné comprenant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine + SU, que dans le groupe placebo + SU, sont présentés dans le Tableau 3.

Chez 0,7 % des patients traités par des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine + SU, la diarrhée a été responsable de l'arrêt du médicament à l'étude, contre zéro dans le groupe placebo + SU.

Tableau 3 : Événements indésirables liés au traitement signalés par > 5 %* des patients du groupe sous comprimés combinés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée par rapport au groupe placebo

Événement indésirable (Terme recommandé par MedDRA)	Chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée + SU (n = 431)	Placebo + SU (n = 144)
Hypoglycémie	13,7 %	4,9 %
Diarrhée	12,5 %	5,6 %
Nausées	6,7 %	4,2 %

* Effets indésirables plus fréquents chez les patients traités par comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine que chez les patients traités par placebo.

Dans la même étude, les événements indésirables suivants ont été signalés par 1 à 5 % des

patients du groupe combiné composé de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine et ces événements sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine que chez les patients traités par placebo :

- Affections de l'oreille et du labyrinthe : douleurs auriculaires
- Troubles gastro-intestinaux : vomissements, dyspepsie, flatulences, douleurs abdominales hautes, distension abdominale, douleurs abdominales, maux de dents, selles molles
- Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, douleurs thoraciques
- Troubles du système immunitaire : allergie saisonnière
- Infections et infestations : gastro-entérite virale, abcès dentaire, amygdalite, infection fongique
- Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : claquage musculaire
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : douleurs dans les membres, myalgies, crampes musculaires
- Troubles du système nerveux : étourdissements, tremblements, céphalées sinusales, hypoesthésie
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : contusion
- Troubles vasculaires : hypertension

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec une incidence < 1 % chez les patients de n'importe quel groupe de traitement par le chlorhydrate de metformine dans l'essai contrôlé par placebo :

- Troubles sanguins **:** thrombocytopénie, neutropénie
- Troubles de l'œil : vision trouble
- Troubles gastro-intestinaux **:** flatulences, gastriques, troubles gastro-intestinaux, selles molles, vomissements
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction indésirable au médicament, asthénie, douleur thoracique, fatigue, léthargie, œdème aggravé, œdème périphérique, frissons
- Infection et infestations : gastro-entérite virale
- Investigations : diminution de la glycémie, test de la fonction hépatique anormal, crampes musculaires, augmentation du nombre de globules blancs
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie
- Troubles du système nerveux : étourdissements, migraine, paresthésie, syncope, tremblements
- Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysfonctionnement sexuel
- Troubles respiratoires : rhinorrhée, congestion des sinus

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

Les effets indésirables après la mise en marché concernant les comprimés de chlorhydrate de metformine comprennent les suivants :

- Troubles hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, dont certaines ont une issue fatale
- Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, bouche sèche, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.
- Troubles hépatobiliaires : anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite se résolvant à l'arrêt de la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, pancréatite.
- Investigations : Aaugmentation de l'acide lactique sanguin, hypomagnésémie dans le contexte de diarrhée, diminution du taux de thyrotropine chez les patients atteints d'hypothyroïdie traitée ou non traitée.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec diminution des taux sériques lors de l'utilisation à long terme de la metformine, perte de poids, diminution de l'appétit.
- Troubles du système nerveux : encéphalopathie, neuropathie périphérique chez les patients présentant une carence en vitamine B 12.
- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée et urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent potentialiser l'effet de la metformine dans le traitement du diabète, en particulier les sulfonylurées. L'administration simultanée de chlorhydrate de metformine et de sulfonylurées doit être soigneusement surveillée afin de prévenir une réaction hypoglycémique, en particulier si elles sont administrées à des patients recevant également d'autres médicaments susceptibles de potentialiser leur effet. Par exemple, l'effet des sulfonylurées peut être potentialisé par les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol.

9.3 Interactions médicament-comportement

On doit conseiller aux patients traités par METFORMIN ER d'éviter toute consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le

métabolisme du lactate (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

9.4 Interactions médicament-médicament

Chlorhydrate de metformine et sulfonylurée : Avec un traitement concomitant avec le chlorhydrate de metformine et la sulfonylurée (SU), le contrôle souhaité de la glycémie peut être obtenu en ajustant la dose de chaque médicament. L'influence du glyburide sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine a été évaluée dans une étude d'interaction à dose unique chez des sujets sains. L'administration concomitante de chlorhydrate de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique de la metformine, car l'ASC, la C_{max} et le T_{max} sont restés inchangés. Les changements dans la pharmacodynamique n'ont pas été évalués dans cette étude (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Traitement concomitant par METFORMIN ER et sulfamide hypoglycémiant oral). Lors d'un essai clinique mené auprès de patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu un traitement antérieur par glyburide, le traitement combiné par le chlorhydrate de metformine et le glyburide a entraîné une diminution significative de l'HbA_{1c} moyenne entre le début et la fin de l'étude, par rapport au traitement par SU seul (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 14 ESSAIS CLINIQUES). En cas de traitement concomitant avec le chlorhydrate de metformine et ;a sulfonylurée, le risque d'hypoglycémie associé au traitement par sulfonylurée existe. Des précautions appropriées doivent être prises. Si les patients ne répondent pas de manière satisfaisante à une thérapie concomitante d'une à trois mois avec la dose maximale de chlorhydrate de metformine et la dose maximale d'une sulfonylurée orale, envisagez des alternatives thérapeutiques, notamment un passage à l'insuline.

La metformine est faiblement liée aux protéines plasmatiques. Elle est donc moins susceptible d'interagir avec les médicaments fortement liés à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, comparativement aux sulfonylurées qui sont fortement liées aux protéines sériques.

Au cours des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, la prise concomitante de metformine chez des volontaires en santé n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène.

Les médicaments qui ont tendance à causer une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de contrôle de la glycémie comprennent les thiazides et autres diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits thyroïdiens, les œstrogènes, les œstrogènes plus proœstrogènes, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les sympathomimétiques, les médicaments bloquant les canaux calciques et l'isoniazide. Lorsque de tels médicaments sont administrés à des patients recevant METFORMIN ER, le patient doit être étroitement surveillé pour maintenir un contrôle glycémique adéquat.

Furosemide
Une étude d'interaction médicamenteuse à dose unique entre la metformine et le furosémide chez des sujets sains a démontré que les paramètres pharmacocinétiques des deux composés

étaient affectés par la co-administration. Le furosémide a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC des concentrations sanguines de metformine; on n'a cependant observé aucune variation significative de la clairance rénale de la metformine. L'administration de la metformine conjointement avec le furosémide a quant à elle entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC du furosémide de 31 % et de 12 %, respectivement, par rapport au furosémide en monothérapie, et une diminution de 32 % de la demi-vie terminale. Cependant, on n'a observé aucune variation significative de la clairance rénale du furosémide. Il n'existe aucune donnée disponible sur les interactions avec la metformine lorsque ces deux médicaments sont administrés à long terme en concomitance.

Nifédipine
Au cours d'une étude d'interaction médicamenteuse à dose unique entre la metformine et la nifédipine chez des sujets sains, il a été démontré que la co-administration de nifédipine augmentait la C_{max} et l'ASC de la metformine plasmatique de 20 % et 9 %, et augmentait la quantité excrétée dans l'urine. Cependant, on n'a constaté aucun effet sur le T_{max} et la demi-vie d'élimination.

Médicaments cationiques
(amiloride, cimétidine, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime, vancomycine). Ces médicaments ont théoriquement le potentiel d'interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal communs. Une telle interaction a été observée entre la metformine et la cimétidine orale chez des volontaires sains normaux lors des études d'interaction médicamenteuse metformine-cimétidine à dose unique et à doses multiples, avec une augmentation de 60 % des concentrations maximales de metformine dans le plasma et le sang total et une augmentation de 40 % de l'ASC de la metformine dans le plasma et le sang total. L'antagoniste des récepteurs H2, la cimétidine, inhibe de manière compétitive la sécrétion tubulaire rénale de la metformine, diminuant significativement sa clairance et augmentant sa biodisponibilité. Aucune variation de la demi-vie d'élimination n'a été observée au cours de l'étude portant sur l'évaluation de doses uniques. La metformine n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Par conséquent, une surveillance attentive du patient et un ajustement de la dose de metformine ou du médicament interférent sont recommandés chez les patients qui prennent des médicaments cationiques qui sont excrétés par sécrétion tubulaire rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

Lévothyroxine
La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Il est recommandé de surveiller la glycémie, en particulier lorsque le traitement avec des hormones thyroïdiennes est instauré, modifié ou arrêté (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire), et d'ajuster la posologie d'METFORMIN ER si nécessaire.

Anticoagulant phenprocoumone : L'administration concomitante de phenprocoumone (un anticoagulant) et de metformine a entraîné une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone. Les patients recevant de la phenprocoumone ou d'autres

anticoagulants antivitamine K doivent être surveillés attentivement lorsque les deux types de médicaments sont utilisés simultanément. Dans de tels cas, une augmentation importante du temps de prothrombine peut survenir lors de l'arrêt du traitement par la metformine, avec un risque accru d'hémorragie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

9.5 Interactions médicament-aliment

Les comprimés à libération prolongée METFORMIN ER ont été formulés pour être administrés avec de la nourriture. Les comprimés à libération prolongée d'METFORMIN ER doivent être pris avec de la nourriture pour assurer une libération et une absorption complètes de la dose de metformine. Lors d'une étude à dose unique avec le comprimé de 500 mg, lorsque le produit a été administré à des volontaires sains à jeun ou avec un repas riche en graisses ou un repas faible en graisses à 30 % selon L'american Heart Association (AHA), l'ASC a été augmentée de manière significative et un retard du T_{max} a été observé par rapport à l'état de jeûne. L'augmentation de l'ASC était significativement plus importante lorsque le produit était administré avec un repas riche en graisses. Il n'y avait pas de différence significative dans la C_{max}. Lors d'une étude pharmacocinétique pharmacoscintigraphique ouverte menée chez des volontaires sains, le chlorhydrate de metformine 500 mg administré avec des repas à teneur en matières grasses différentes a été évalué. Le temps de rétention gastrique et l'exposition systémique à la metformine étaient tous deux plus élevés après le repas riche en graisses qu'après le repas de l'AHA à 30 % de matières grasses, démontrant qu'une rétention gastrique prolongée permet une administration prolongée de metformine (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La metformine est un agent antihyperglycémiant qui améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de diabète de type 2, en abaissant la glycémie plasmatique basale et postprandiale. Ses mécanismes d'action pharmacologiques sont différents des autres classes d'agents antihyperglycémiants oraux. La metformine diminue la production hépatique de

glucose, diminue l'absorption intestinale du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant l'absorption et l'utilisation du glucose périphérique. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie ni chez les patients atteints de diabète de type 2 ni chez les sujets normaux (sauf circonstances particulières, (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) et n'entraîne pas d'hyperinsulinémie. Avec le traitement à la metformine, la sécrétion d'insuline reste inchangée tandis que les niveaux d'insuline à jeun et la réponse à l'insuline plasmatique tout au long de la journée peuvent en fait diminuer.

Aux doses thérapeutiques, la metformine ne diminue pas les taux de glucose plasmatique chez les animaux non diabétiques ou chez les humains. Il a été démontré que l'administration orale de metformine abaissait efficacement les taux de glucose plasmatique chez les souris diabétiques induites par la streptozocine, les souris KK génétiquement diabétiques, les rats femelles obèses *fa/fa* et les rats diabétiques induits par l'alloxane. En plus de ses effets antihyperglycémiants, il a été démontré que la metformine avait des effets hypolipémiants et améliorait significativement la progression et la régression des lésions athéroscléreuses. Il a également été démontré que la metformine réduit la pression artérielle chez les rats spontanément hypertendus, soit par des effets sympatho-inhibiteurs, soit par un effet direct sur la réactivité des muscles lisses vasculaires à la noradrénaline, et/ou par une atténuation de l'hyperinsulinémie.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le mécanisme de l'effet antihyperglycémiant de la metformine n'est pas complètement compris et plusieurs actions sont probablement impliquées. On suggère les mécanismes d'action suivants : 1) augmentation de la liaison au récepteur de l'insuline; 2) diminution de l'absorption intestinale du glucose; 3) augmentation de l'absorption cellulaire du glucose; 4) diminution de la gluconéogenèse hépatique; 5) stimulation de la glycolyse anaérobie et 6) potentialisation de l'action de l'insuline au niveau du récepteur ou du post-récepteur.

Aux doses thérapeutiques, la metformine ne diminue pas les taux de glucose plasmatique chez

les animaux non diabétiques ou chez les humains. Cependant, il a été démontré que l'administration orale de metformine réduisait efficacement les taux de glucose plasmatique dans plusieurs modèles animaux différents d'hyperglycémie, notamment les souris diabétiques induites par la streptozotocine, les souris KK génétiquement diabétiques, les rats femelles obèses fa/fa et les rats diabétiques induits par l'alloxane. La metformine ne réduit pas les concentrations basales de glucose en dessous de la plage physiologique normale, ni chez les animaux diabétiques ni chez les humains.

L'effet antihyperglycémiant de la metformine ne semble pas être dû à des effets sur les concentrations plasmatiques d'insuline ou de glucagon. Bien que certaines études aient démontré que la metformine produit une augmentation de la liaison aux récepteurs de l'insuline ou une augmentation du nombre de récepteurs de faible affinité, il est généralement admis que les effets antihyperglycémiants de la metformine sont peu corrélés à la liaison à l'insuline, et ses effets sur la liaison et le nombre de récepteurs ne sont pas directement liés à ses effets métaboliques et cliniques. Un effet direct de la metformine sur la sécrétion d'insuline a été exclu comme mécanisme des effets antihyperglycémiants car la metformine n'augmente pas les niveaux circulants d'insuline et il n'a pas été démontré expérimentalement qu'elle stimule la sécrétion d'insuline.

Des études sur les animaux ont démontré que la metformine inhibe l'absorption intestinale du glucose chez les animaux normaux et diabétiques, bien que les concentrations nécessaires pour produire cet effet soient généralement supérieures à la plage thérapeutique. L'inhibition de l'absorption intestinale du glucose ne semble pas expliquer pleinement la capacité de la metformine à réduire la glycémie, ce qui indique que d'autres mécanismes d'action jouent un rôle. L'effet de la metformine sur l'absorption du glucose n'a pas été confirmé chez les patients diabétiques.

Plusieurs études ont été menées, in vitro et in vivo, pour déterminer les effets de la metformine sur l'absorption du glucose dans les tissus, l'oxydation du glucose et la synthèse du glycogène. En général, la metformine potentialise l'absorption du glucose médiée par l'insuline dans les tissus, le muscle squelettique étant le site le plus important. Cet effet de la metformine semble être dû à la facilitation d'une sensibilité post-récepteur à l'insuline. Il a été démontré que la metformine n'avait aucun effet sur l'oxydation du glucose basale ou stimulée par l'insuline dans les muscles des souris non diabétiques, mais qu'elle potentialisait l'oxydation du glucose dans les muscles des souris diabétiques à la streptozotocine en présence d'insuline. La metformine a également augmenté l'oxydation basale du glucose dans les adipocytes de rats non diabétiques. Les résultats des études sur la synthèse du glycogène ont été moins cohérents, la metformine ne produisant aucun effet ou une augmentation de la synthèse du glycogène stimulée par l'insuline dans le muscle squelettique des animaux non diabétiques et diabétiques.

De nombreuses études menées sur des animaux diabétiques et des patients diabétiques humains ont démontré que la metformine améliore la tolérance au glucose, un effet moins prononcé ou absent chez les individus non diabétiques. Des études au niveau cellulaire indiquent que la metformine potentialise l'action de l'insuline et les résultats d'études in vitro soutiennent

un mécanisme d'action post-récepteur.

En plus de ses effets antihyperglycémiants, il a été démontré que la metformine avait des effets hypolipémiants et améliore significativement la progression et la régression des lésions athéroscléreuses. Il a été démontré que la metformine est efficace pour inhiber l'hypertriglycéridémie induite par le fructose et les graisses; il semble que la metformine inhibe le transfert des triglycérides alimentaires du tractus gastro-intestinal vers le plasma et réduit l'absorption des lipides absorbés par le tissu adipeux.

Plusieurs études ont été menées pour déterminer les effets de la metformine sur la composition lipoprotéique des VLDL chez des animaux normaux et nourris au cholestérol. Les résultats ont indiqué que la metformine produisait des changements dans la composition des lipoprotéines chez les animaux nourris au cholestérol vers une composition plus normale. De plus, il a produit des modifications structurelles des VLDL qui ont conduit à un renouvellement rapide et à une interaction réduite avec les composants de liaison de la paroi artérielle. La metformine a également modifié le métabolisme lipidique dans la paroi aortique, inhibant la biosynthèse lipidique intramurale.

Il a été démontré que la metformine réduit la pression artérielle chez les rats spontanément hypertendus. Les mécanismes suggérés qui sont impliqués dans cet effet comprennent un effet sympathoinhibiteur, un effet direct sur la réactivité des muscles lisses vasculaires à la noradrénaline et une atténuation de l'hyperinsulinémie.

Plusieurs études d'interaction médicamenteuse avec la metformine étaient disponibles dans la littérature scientifique. Il a été démontré que la metformine améliore l'élimination de la phenprocoumone chez les patients diabétiques. Comme les études chez le rat n'ont montré aucun effet de la metformine sur les enzymes microsomales hépatiques, il a été émis l'hypothèse qu'une augmentation du flux sanguin hépatique pourrait expliquer l'interaction médicamenteuse entre la metformine et la phenprocoumone. Il a également été démontré que la metformine contrecarrait les effets hyperglycémiants du diazépam et de la nifédipine.

10.2 Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de metformine est un agent antihyperglycémiant biguanide, largement utilisé pour le traitement du diabète sucré de type 2 (diabète non insulinodépendant [DNID]. La metformine améliore le contrôle glycémique en augmentant la sensibilité à l'insuline dans le foie et les muscles et en réduisant l'absorption gastro-intestinale du glucose et la production hépatique de glucose. Cependant, elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et n'est donc pas associé à une hypoglycémie. L'amélioration du contrôle métabolique avec la metformine n'induit pas de prise de poids et peut entraîner une perte de poids. Il a été démontré que les effets favorables de la metformine incluent également des améliorations des facteurs associés au risque cardiovasculaire, notamment les lipides, la fibrinolyse et le poids corporel.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine a été caractérisée après administration orale de doses uniques et multiples à des volontaires adultes en bonne santé, dans onze études distinctes.

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques

Paramètres pharmacocinétiques (n-=35)	A Comprimés de chlorhydrate de metformine ER 500 mg (YT5402)	B 2 comprimés de chlorhydrate de metformine ER 500 mg (YT5402)	C 3 comprimés de chlorhydrate de metformine ER 500 mg (YT5402)	D 5 comprimés de chlorhydrate de metformine ER 500 mg (YT5402)
ASC_{0-t} (ng*h/mL)	3348 ± 830	6392 ± 1839	8911 ± 2828	13463 ± 4719
$ASC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	3501 ± 796	6705 ± 1918	9299 ± 2833	14161 ± 4432
C_{max} (ng/mL)	473,1 ± 145,4	867,5 ± 223,4	1171,0 ± 297,4	1629.9 ± 398.7
T_{max} (h)	3,9 ± 0,5	4,1 ± 0,5	3,9 ± 0,3	3.8 ± 0.4
$t_{½}$ (h)	6.9 ± 3,1	7,2 ± 2,5	7.5 ± 3.2	9,9 ± 8,6

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 1 000 mg une fois par jour après un repas, le temps requis pour atteindre la concentration plasmatique maximale de metformine (T_{max}) est d'environ 7 à 8 heures. Dans les études à doses uniques et multiples administrées à des sujets sains, une dose de metformine à 1 000 mg une fois par jour a produit une exposition générale équivalente à celle obtenue lors de l'administration de 500 mg de metformine à libération immédiate deux fois par jour, déterminée d'après l'aire sous la courbe (ASC).

L'administration orale de chlorhydrate de metformine à des doses de 500 à 2 500 mg une fois par jour a produit des augmentations de l'ASC et de la C_{max} inférieures à celles auxquelles on se serait attendu si elles avaient été proportionnelles à la dose. Les valeurs moyennes de la C_{max} étaient de 473 ± 145 ng/mL, de 868 ± 223 ng/mL, de 1 171 ± 297 ng/mL et de 1630 ± 399 ng/mL pour des doses uniquotidiennes de 500 mg, 1 000 mg, 1 500 mg et 2500 mg, respectivement. Pour l'ASC, les valeurs moyennes étaient de 3 501 ± 796 ng · h/mL, de 6 705 ± 1 918 ng · h/mL, de 9 299 ± 2 833 ng · h/mL et de 14 161 ± 4 432 ng · h/mL aux doses uniquotidiennes de 500 mg, de 1 000 mg, de 1 500 mg et de 2 500 mg, respectivement.

Les repas faibles en matières grasses et riches en matières grasses ont augmenté l'exposition systémique (mesurée par l'ASC) des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine d'environ 38 % et 73 %, respectivement, par rapport au jeûne. Les deux types de repas ont prolongé le T_{max} de la metformine d'environ 3 heures, mais n'ont pas modifié la C_{max}. Lors d'une étude pharmacocinétique pharmacoscintigraphique ouverte menée chez des volontaires sains, le chlorhydrate de metformine 500 mg administré avec des repas à teneur en

matières grasses différentes a été évalué. Le temps de rétention gastrique et l'exposition systémique à la metformine étaient tous deux plus élevés après le repas riche en graisses qu'après le repas de l'AHA à 30 % de matières grasses, démontrant qu'une rétention gastrique prolongée permet une administration prolongée de metformine. Pour des temps de transit inférieurs à 7 heures, comme cela est parfois observé lors de l'administration d'un repas de l'AHA contenant 30 % de matières grasses, l'absorption de la metformine peut être diminuée de manière presque linéaire avec la diminution du temps de transit dans le tractus gastro-intestinal supérieur.

Distribution

Le volume apparent de distribution (V/F) de la metformine, après une administration orale unique de 850 mg de chlorhydrate de metformine à libération immédiate, était en moyenne de 654 ± 358 l. À des doses de 500 à 1 500 mg, la metformine a une biodisponibilité orale absolue de 50 % à 60 %. Le médicament n'est pas lié aux protéines et a donc un large volume de distribution, avec une accumulation maximale dans la paroi de l'intestin grêle. La metformine se répartit dans les érythrocytes, très probablement en fonction du temps. Aux doses cliniques et aux schémas posologiques habituels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de metformine sont atteintes dans les 24 à 48 heures et sont généralement < 1 mcg/mL.

Métabolisme

Des études intraveineuse à dose unique chez des sujets normaux démontrent que la metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et ne subit pas de métabolisme hépatique (aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme) ni d'excrétion biliaire. La clairance rénale est environ 3,5 fois supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après administration orale, environ 90 % du médicament absorbé est éliminé par voie rénale dans les 24 premières heures, avec une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 6,2 heures. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, ce qui suggère que la masse érythrocytaire pourrait être un compartiment de distribution.

Élimination

La metformine ne subit aucune modification dans l'organisme et est sécrétée inchangée par excrétion rénale rapide (par filtration glomérulaire et, éventuellement, sécrétion tubulaire). Une altération de la fonction rénale ralentit l'élimination et peut entraîner une accumulation de metformine.

La demi-vie d'élimination plasmatique apparente de la metformine après une dose unique de comprimés de chlorhydrate de metformine est d'environ 8 heures. Les résultats d'une étude de proportionnalité de dose portant sur des doses orales quotidiennes de chlorhydrate de metformine de 500 mg à 2 500 mg indiquent un manque de proportionnalité de dose avec des doses croissantes, car l'ASC et la C_{max} ont augmenté de manière non linéaire dans la plage de doses étudiée.

L'administration concomitante avec le glyburide n'entraîne pas de modification des expositions maximales et systémiques à la metformine. (PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES, 14 ESSAIS CLINIQUES)

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants
Aucune étude pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine n'a été menée chez des sujets pédiatriques.

Personnes âgées
Selon des données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées qui ont évalué le chlorhydrate de metformine chez des personnes âgées en bonne santé, la clairance plasmatique totale est diminuée, la demi-vie est prolongée et la C_{max} est augmentée comparativement à des sujets plus jeunes en bonne santé. Selon ces données, il semble que la variation des paramètres pharmacocinétiques de la metformine avec l'âge soit attribuable, principalement, à une modification de la fonction rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).

Sexe
Dans les études pharmacocinétiques menées auprès de volontaires en bonne santé, il n'y avait pas de différences importantes entre les hommes et les femmes quant à l'ASC de la metformine (hommes = 268, femmes = 293) et la $t_{½}$ (hommes = 229, femmes = 260). Cependant, la C_{max} de la metformine était légèrement plus élevée chez les femmes (rapport entre les femmes et les hommes pour la C_{max} = 1,4). La différence de C_{max} en fonction du sexe n'a probablement pas d'importance sur le plan clinique.

Race et origine ethnique
Aucune conclusion définitive n'a été tirée sur les différences entre les races en ce qui concerne la pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine en raison du déséquilibre dans les tailles respectives des groupes raciaux. Cependant, les données semblent indiquer une tendance vers l'obtention de valeurs plus élevées de la C_{max} et de l'ASC pour la metformine chez les Asiatiques par rapport aux Caucasiens, aux Hispaniques et aux Noirs. Les différences entre les Asiatiques et les Caucasiens ne sont probablement pas importantes d'un point de vue clinique.

Insuffisance hépatique
Aucune étude pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine n'a été menée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale
Chez les patients présentant une fonction rénale diminuée (sur la base de la créatinine sérique mesurée), la demi-vie sanguine de la metformine est prolongée et la clairance rénale est diminuée proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un récipient hermétique et résistant à la lumière. Protéger de l'humidité.

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

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

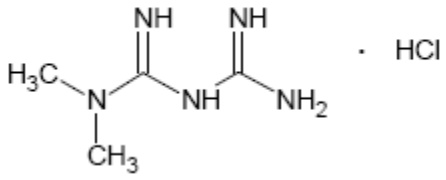
Nom propre : chlorhydrate de metformine

Nom chimique : monochlorhydrate de 1,1-diméthyl-biguanide

Formule moléculaire : $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 165,62 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques

Description :	Le chlorhydrate de metformine est une poudre blanche ou presque blanche
Solubilité :	Très soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (96 %), pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.
pKa :	Les valeurs de pK_{a1} et de pK_{a2} de la metformine sont respectivement de 2,8 et 11,5.
pH :	Le pH d'une solution aqueuse de chlorhydrate de metformine à 1 % est de 6,68.

Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine sont des formes posologiques à libération modifiée qui contiennent 500 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Quatre études cliniques ont été menées chez des patients atteints de diabète de type 2, afin d'établir l'innocuité et l'efficacité des comprimés à libération prolongée du chlorhydrate de metformine, comme indiqué dans le **Tableau 5** suivant.

Tableau 5 : Essais sur l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine

Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Phase 2, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles, contrôlée par traitement actif, à dose croissante, multicentrique	1 000 à 2 000 mg/jour, par voie orale pendant 4 semaines	163	54,6 (31 à 77)	83 H/80 F
Phase 3, à répartition aléatoire, à double insu, en groupes parallèles, contrôlée par un agent actif, de non-infériorité, multicentrique	1 500 à 2 000 mg/jour, par voie orale pendant 24 semaines	706	54 (24 à 79)	380 H/326 F
Prolongation ouverte de phase 3 de l'étude 81-0003, à répartition aléatoire, en double insu, active, non contrôlée, multicentrique.	2 000 mg par voie orale pendant 24 semaines	245	56 (26 à 78)	135 H/110 F
Phase 3, randomisée, à double insu, en groupes parallèles, contrôlée par placebo actif (complément), multicentrique	1 500 à 2 000 mg/jour, par voie orale pendant 24 semaines	575	53 (25-80)	314 H/261 F

14.2 Résultats de l'étude

Dans une étude multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par un traitement actif, à doses variables, en groupes parallèles, portant sur des comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 1500 mg une fois par jour, des comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 1500 mg par jour en doses fractionnées (500 mg le matin et 1000 mg le soir), et des comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 2000 mg une fois par jour ont été comparés à la metformine à libération immédiate (LI) à 1500 mg par jour en doses fractionnées (500 mg le matin et 1000 mg le soir) (**Tableau 6**). Le

traitement par metformine à LI a été initié à raison de 500 mg deux fois par jour pendant 1 semaine, suivi de 500 mg au petit-déjeuner et de 1 000 mg au dîner à partir de la deuxième semaine. La période de titration de 3 semaines a été suivie d'une période supplémentaire de 21 semaines à la dose randomisée. Chacun des schémas thérapeutiques à base de chlorhydrate de metformine était au moins aussi efficace que la metformine à LI dans toutes les mesures du contrôle glycémique. Une prise quotidienne unique de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée était aussi efficace que la prise deux fois par jour, couramment prescrite, du produit à libération immédiate.

Tableau 6 : Variations moyennes ± E.-T. de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel entre la valeur initiale et la dernière visite pour les groupes de traitement par comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine et par metformine à LI (étude de 24 semaines)

Paramètre	Chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée			Metformine LI 1 500 mg matin/soir (n = 174)	Traitement global Valeur de-*p*
	1500 mg, une fois par jour (n = 178)	1 500 mg matin/soir (n = 182)	2 000 mg, une fois par jour (n = 172)		
HbA_{1c} (%)					
n	169	175	159	170	
Valeur initiale	8,22 ± 0,25	8,50 ± 0,24	8,26 ± 0,24	8,70 ± 0,25	0,483
Variation moyenne ± E.-T. lors de la dernière visite	-0,73 ± 0,12	-0,74 ± 0,12	-1.06 ± 0,12	-0,70 ± 0,12	0,013
Différence moyenne ± E.-T. par rapport à la metformine à LI	-0,03 ± 0,12	-0,04 ± 0,12	-0,36 ± 0,12	S.O.	
IC à 98,4 % pour la différence	(-0,32, 0,26)	(-0,33, 0,25)	0,65 (0,06)		
Glycémie plasmatique à jeun (mg/dL)					
n	175	179	170	172	
Valeur initiale	190,0 ± 9,9	192.5 ± 9.9	183,9 ± 9,9	196,5 ± 11,2	0,855
Variation moyenne ± E.-T. lors de la dernière visite	-38,5 ± 4,4	-31,8 ± 4,4	-42,0 ± 4,5	-32.1 ± 4,5	0,051
Différence moyenne ± E.-T. par rapport à la metformine à LI	-6,4 ± 4,4	0,2 ± 4,3	-9,9 ± 4,4	S.O.	
IC à 95 % pour la	(-15,0, 2,1)	(-8,3, 8,7)	(-18,5, -1,3)		

Paramètre	Chlorhydrate de metformine en comprimés à libération prolongée			Metformine LI 1 500 mg matin/soir (n = 174)	Traitement global Valeur de-*p*
	1500 mg, une fois par jour (n = 178)	1 500 mg matin/soir (n = 182)	2 000 mg, une fois par jour (n = 172)		
différence					
Poids corporel (kg)					
n	176	180	171	173	
Valeur initiale	88,17 ± 3,66	90,50 ± 3,66	87,73 ± 3,66	88,72 ± 3,87	0,954
Variation moyenne ± E.-T. lors de la dernière visite	-0,93 ± 0,40	-0,68 ± 0,40	-1,10 ± 0,40	-0,85 ± 0,41	0,753
Différence moyenne ± E.-T. par rapport à la metformine à LI	-0,09 ± 0,40	-0,17 ± 0,39	-0,26 ± 0,40	S.O.	
IC à 95 % pour la différence	(-0,86, 0,69)	(-0,61, 0,94)	(-1,04, 0,52)		

Les patients ayant terminé cette étude de 24 semaines ont été placés sous traitement avec des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à raison de 2 000 mg/jour au cours d'un essai ouvert de 24 semaines afin d'évaluer l'innocuité à long terme et la durée d'efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine. Cela a entraîné l'exposition de 158 patients à un traitement continu avec des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à raison de 1 500 à 2 000 mg/jour (56 à 2 000 mg/jour) pendant une période cumulée de 48 semaines. Le traitement par comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine a maintenu des niveaux stables d'HbA1c, de glycémie à jeun et de fructosamine plasmatique sur la période de 24 semaines allant de la ligne de base ouverte à la ligne de fin ouverte. Tous les groupes de traitement, quel que soit le traitement antérieur dans l'étude à double insu, ont montré des diminutions similaires des taux d'HbA1c, de glycémie à jeun et de fructosamine plasmatique sur la période cumulée de 48 semaines allant de la phase initiale en double aveugle à la phase ouverte.

Dans une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (complémentaire), des patients atteints de diabète de type 2 qui étaient nouvellement diagnostiqués ou traités par un régime alimentaire et de l'exercice, ou qui recevaient une monothérapie par metformine, sulfonylurées, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, thiazolidinediones ou méglinitides, ou traités par une thérapie combinée consistant en metformine/glyburide à des doses allant jusqu'à 1 000 mg de metformine + 10 mg de glyburide par jour (ou des doses équivalentes de glipizide ou de glimépiride jusqu'à la moitié de la dose thérapeutique maximale) ont été inclus. Ils ont été stabilisés sous glyburide pendant une période de 6 semaines, puis randomisés dans l'un des 4 traitements suivants : placebo + glyburide

(glyburide seul); comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée 1 500 mg une fois par jour + glyburide, comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée 2 000 mg une fois par jour + glyburide, ou comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée 1 000 mg deux fois par jour + glyburide. Une phase de titration de 3 semaines de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine a été suivie d'une phase de traitement d'entretien de 21 semaines. Il y a eu une diminution des taux moyens d'HbA1c, entre le début et la fin de l'étude, dans les groupes comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine + glyburide (variation moyenne, -0,74 %; IC à 95 %, -0,85, -0,64), mais presque aucun changement dans le groupe glyburide seul (variation moyenne 0,08 %; IC à 95 %, -0,08, 0,25). (voir Tableau 7). La différence dans la variation par rapport à la valeur initiale des niveaux d'HbA1c entre les groupes combinés M-ER+ SU et le groupe SU uniquement était statistiquement significative ($p < 0,001$). Les changements au niveau du contrôle glycémique dans les trois groupes de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine + glyburide étaient comparables.

Tableau 7 : Variations moyennes ± ET entre la valeur initiale et la dernière visite pour l'HbA1c, la glycémie à jeun et le poids corporel pour les groupes de traitement combinés chlorhydrate de metformine/glyburide et placebo/glyburide (étude de 24 semaines)

Paramètre	Chlorhydrate de metformine combiné / Groupes glyburide (n = 431)	Groupe placebo/glyburide (n = 144)	Traitement global Valeur de *p*
HbA_{1c} (%)			
n	416	141	
Valeur initiale	7,79 ± 0,07	8,08 ± 0,13	0,051
Variation moyenne ± E.-T. lors de la dernière visite	-0,74 ± 0,05	-0,08 ± 0,08	
Différence moyenne ± ET par rapport au glyburide seul	-0,82 ± 0,09	S.O.	
IC à 95 % pour la différence	(-1,00, -0,65)		
valeur *p* pour la comparaison par paires	< 0,001		
Glycémie plasmatique à jeun (mg/dL)			
n	429	144	
Valeur initiale	162,0 ± 2,7	164,0 ± 4,7	0,719
Variation moyenne ± E.-T. lors de la dernière visite	-13,0 ± 2,4	15,4 ± 3,7	
Différence moyenne ± ET par rapport au glyburide seul	-28,4 ± 4,0	S.O.	
IC à 95 % pour la différence	(-36,2, -20,6)		

Paramètre	Chlorhydrate de metformine combiné / Groupes glyburide (n = 431)	Groupe placebo/glyburide (n = 144)	Traitement global Valeur de *p*
valeur *p* pour la comparaison par paires	< 0,001		
Poids corporel (kg)			
n	430	144	
Valeur initiale	98,66 ± 6,46	95,56 ± 7,94	0,762
Variation moyenne ± E.-T. lors de la dernière visite	0,16 ± 1,01	0,77 ± 1,04	
Différence moyenne ± ET par rapport au glyburide seul	-0,60 ± 0,43	S.O.	
IC à 95 % pour la différence	(-1,45, 0,24)		
valeur *p* pour la comparaison par paires	0,16		

* Le glyburide a été administré à raison de 10 mg au petit-déjeuner et de 5 mg au dîner.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 500 mg) portant sur METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Sanis Health Inc.) et GLUMETZA^{MD} en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada) a été menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 23 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	3683,65 3826,13 (28)	4067,23 4261,33 (30)	90,6	83,6 – 98,1
ASC_I (ng·h/mL)	3792,85 4024,98 (27)	4249,89 4394,63 (30)	89,2	81,7 – 97,5

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
C_{max} (ng/mL)	581,85 599,94 (27)	635,47 655,58 (26)	91,6	83,9 – 99,9
T_{max}[3] (h)	3,20 (23)	3,31 (22)		
$T_{½}$[3] (h)	13,05 (78)	10,66 (61)		

[1] METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Sanis Health Inc.)
[2] GLUMETZA[MD] (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada).
[3] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 500 mg) portant sur METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Sanis Health Inc.) et GLUMETZA[MD] en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada) a été menée chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé et nourris. Les données de biodisponibilité comparative chez 33 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	6121,12 6238,61 (20)	5691,07 5822,60 (20)	107,6	101,8 – 113,6
ASC_I (ng·h/mL)	6224,38 6342,14 (20)	5829,34 5944,87 (21)	106,8	101,2 – 112,7
C_{max} (ng/mL)	559,62 567,72 (17)	568,49 577,18 (17)	98,4	94,6 – 102,5

Metformine (1 x 500 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
T_{max}[3] (h)	5,10 (24)	5,28 (23)		
$T_{½}$[3] (h)	9,37 (47)	9,88 (60)		

[1] METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Sanis Health Inc.)
[2] GLUMETZA[MD] (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 500 mg (Biovail Pharmaceuticals Canada).
[3] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 1 000 mg) portant sur METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Sanis Health Inc.) et GLUMETZA[MD] en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Valeant Canada LP) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 28 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Metformine (1 x 1000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	6153,80 6425,82 (30)	6642,41 7002,65 (32)	92,6	82,7 – 103,8
ASC_I (ng·h/mL)	6305,69 6568,31 (30)	6845,81 7313,12 (32)	92,1	81,3 – 104,4
C_{max} (ng/mL)	807,94 866,07 (37)	867,11 922,35(36)	93,2	81,2 – 107,0
T_{max}[3] (h)	3,98 (17)	4,22 (24)		
$T_{½}$[4] (h)	9,43 (61)	11,11 (83)		

[1] METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Sanis Health Inc.).
[2] GLUMETZA[MD] (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Valeant Canada LP).
[3] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 1 000 mg) portant sur METFORMIN ER en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Sanis Health Inc.) et GLUMETZA[MD] en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Valeant Canada LP) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et nourris. Les données de biodisponibilité comparative chez 26 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Metformine (1 x 1000 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (ng·h/mL)	13421,29 13805,90 (23)	13084,59 13366,89 (21)	102,6	97,2 – 108,3
ASC_I (ng·h/mL)	13537,26 13915,74 (23)	13187,13 13468,19 (20)	102,7	97,3 – 108,3
C_{max} (ng/mL)	891,12 923,48 (27)	1093,41 1128,29 (24)	81,5	74,4 – 89,2
T_{max}[3] (h)	7,19 (26)	8,48 (29)		
$T_{½}$[3] (h)	7,45 (36)	7,29 (38)		

[1] METFORMIN ER (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Sanis Health Inc.).
[2] GLUMETZA[MD] (chlorhydrate de metformine) en comprimés à libération prolongée à 1 000 mg (Valeant Canada LP).
[3] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Un programme complet de toxicologie non clinique a été mené avec la metformine, comprenant des études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien, une batterie d'études de génotoxicité, deux études de cancérogénicité et une évaluation complète des études de toxicité pour la reproduction.

Toxicologie générale :

Toxicité chronique

Lors d'une étude de toxicité orale/gavage de 26 semaines, 160 rats Sprague-Dawley ont reçu 150, 450, 900 mg/kg/jour. Le niveau sans effet observé dans cette étude était de 150 mg/kg/jour.
Une diminution du gain de poids corporel à 450 et 900 mg/kg/jour, des modifications des paramètres cliniques de laboratoire (diminution du nombre total de leucocytes, de lymphocytes et de neutrophiles) et du poids de certains organes à 900 mg/kg/jour ont été observées.

Lors d'une autre étude de toxicité orale de 39 semaines, 32 chiens Beagle ont reçu 20, 40, 60, 80 mg/kg/jour. Des effets liés au traitement sur la consommation alimentaire ont été observés chez les femelles seulement à 80 mg/kg/jour.

Cancérogénicité

Lors d'une étude de cancérogénicité cutanée de 26 semaines chez des souris transgéniques, 150 souris ont reçu 500, 1000, 2000 mg/kg/jour. Il n'y a aucune constatation ni aucun papillome sur les sites de traitement. Aucun indice évoquant la cancérogénicité n'a été observé, ni chez les mâles ni chez les femelles.

Lors d'une étude de cancérogénicité orale/gavage de 104 semaines chez le rat, 400 rats/Sprague-Dawley ont reçu 150, 300, 450 mg/kg/jour pour les mâles et 150, 450, 900, 1200 mg/kg/jour pour les femelles. Ces doses représentent environ deux à cinq fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, soit 2 000 mg, en fonction de la surface corporelle. Le niveau sans effet observé dans cette étude était de 450 mg/kg/jour. Aucun signe de cancérogénicité imputable à la metformine n'a été observé chez les rats mâles ou femelles. On a toutefois observé une incidence accrue d'adénomes et d'hyperplasie diffuse dans les parathyroïdes des mâles traités. Une hyperplasie parathyroïdienne a été observée chez les mâles à toutes les doses, et non chez les femelles.

Des signes non néoplasiques ont été observés chez les femelles et non chez les mâles, aucune tumorigénicité n'a été observée et une augmentation du poids des reins des femelles à 900 et 1200 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Le test AMES a été réalisé, à des doses de 100, 333, 1000, 5000 mcg/plaque avec la souche Salmonella/E. coli. Les résultats étaient tous négatifs.
Cytogénétique in vitro – test de lymphome de souris, doses à 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mcg/plaque avec des souches de cellules de souris/lymphome. Les résultats obtenus étaient tous négatifs.

Cytogénétique in vivo – test du micronoyau de souris, 70 souris ICR ont reçu par voie orale 500,

1000, 2 000 mg/kg. Les résultats étaient également tous négatifs.

Toxicité pour la reproduction

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par la metformine administrée à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour, ce qui représente environ quatre fois la dose quotidienne recommandée chez l'homme sur la base de comparaisons de la surface corporelle (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Lors de l'étude sur la toxicité du segment I/II sur les rats (fertilité et toxicité pour le développement), 200 rats Sprague-Dawley (100 mâles et 100 femelles) ont reçu par voie orale 150, 450, 900 mg/kg/jour. Une diminution du poids des organes reproducteurs mâles a été observée à 900 mg/kg/jour.

Lors d'une deuxième étude de toxicité du segment III sur les rats (toxicité prénatale et postnatale), 100 rats femelles Sprague-Dawley accouplés ont reçu par voie orale 150, 300, 600 mg/kg/jour. Le niveau sans effet observé dans cette étude était de 150 mg/kg/jour et une diminution du poids corporel des femelles F1 et de la consommation d'aliments à 300 et 600 mg/kg/jour a été observée.

Lors d'une troisième étude sur la toxicité du segment II chez les lapins (toxicité pour le développement chez les lapins), 80 lapines blanches néo-zélandaises gravides ont reçu par voie orale/sonde gastrique 30, 60, 90 mg/kg/jour. Le niveau sans effet observé dans cette étude était supérieur à 90 mg/kg/jour et aucun effet sur les malformations externes, les tissus mous ou le squelette n'a été noté.

Étude de transition

Une étude de transition a été réalisée chez le chien, 70 chiens Beagle ont reçu par voie orale 250, 500, 1 000 mg/jour. Le niveau sans effet observé dans cette étude était de 250 mg/kg/jour et une perte de poids sévère et des signes cliniques ont été observés à des doses de 500 mg/jour et plus.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. GLUMETZA^{MD} (comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, 500 mg et 1 000 mg), GLUMETZA^{MD} (SB) (comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, 1 000 mg), contrôle de la soumission 264310, Monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc. (14 février 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr]METFORMIN ER

Comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée

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

Mises en garde et précautions importantes

- **METFORMIN ER** peut entraîner une acidose lactique. Il s'agit d'une maladie grave lorsqu'il y a trop d'acide lactique dans votre corps. Cela peut entraîner la mort.

- Le risque d'acidose lactique est plus élevé si vous :
    - avez des problèmes de foie, de reins ou de cœur, y compris une insuffisance cardiaque.
    - buvez beaucoup d'alcool. Vous ne devez pas boire d'alcool pendant que vous prenez **METFORMIN ER.**

- Arrêtez immédiatement de prendre **METFORMIN ER** et parlez-en à votre professionnel de la santé si vous présentez ces symptômes :
    - inconfort, douleurs musculaires, respiration difficile ou rapide, fatigue extrême, faiblesse, maux d'estomac, douleurs à l'estomac, sensation de froid, hypotension artérielle ou rythme cardiaque lent.

- **METFORMIN ER** peut également causer de la diarrhée, des nausées, des maux d'estomac, des ballonnements, des gaz ou une perte d'appétit.
    - Si l'un de ces effets secondaires réapparaît après avoir pris la même dose d'**METFORMIN ER** pendant plusieurs jours ou semaines, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. Ces symptômes peuvent être dus à une acidose lactique.

L'acidose lactique doit être traitée à l'hôpital. Votre professionnel de la santé décidera des meilleures options de traitement pour vous.

Pour quoi METFORMIN ER est-il utilisé?

METFORMINE ER Les comprimés sont utilisés en complément du régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer la glycémie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2. METFORMIN ER peut être utilisé avec d'autres médicaments antidiabétiques ou seul.

Comment METFORMIN ER agit-il?

METFORMIN ER aide à contrôler votre glycémie. On pense qu'il aide votre corps à mieux réagir à l'insuline qu'il produit naturellement.

L'hyperglycémie peut être réduite par un régime alimentaire et de l'exercice, par un certain nombre de médicaments pris par voie orale et par des injections d'insuline. Pendant que vous prenez METFORMIN ER, continuez à faire de l'exercice et à suivre le régime alimentaire conseillé par votre médecin pour votre diabète.

Quels sont les ingrédients d'METFORMIN ER?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de metformine.

Ingrédients non médicinaux de l'**METFORMIN ER 500 mg** : dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

Ingrédients non médicinaux **METFORMIN ER 1 000 mg :** carbomère homopolymère de type A, carbomère homopolymère de type B, éthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, sébacate de dibutyle, stéarate de magnésium.

METFORMIN ER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée, METFORMIN ER 500 mg.
Comprimés à libération prolongée, METFORMIN ER 1 000 mg

N'utilisez pas METFORMIN ER si vous :

- avez une allergie connue à la metformine ou à l'un des ingrédients présents dans les comprimés METFORMIN ER
- avez un diabète de type 1 instable et/ou insulino-dépendant.
- souffrez d'acidose métabolique (y compris d'acidocétose diabétique ou d'antécédents d'acidocétose, avec ou sans coma
- avez des antécédents d'acidose lactique (trop d'acide dans le sang)
- si vous avez de graves problèmes de foie
- avez un collapsus du système cardiaque (insuffisance de la circulation sanguine) ou des problèmes cardiaques pouvant provoquer une hypoxémie (faible teneur en oxygène dans

le sang)
- avez des problèmes rénaux
- buvez régulièrement de l'alcool
- allez recevoir une injection de colorants (produits de contraste iodés)
- êtes stressés, avez une infection grave ou subissent un traumatisme
- subirez une intervention chirurgicale et pendant la convalescence après votre opération
- présentez une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau) ou un état de choc
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- allaitez

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser METFORMIN ER, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents de troubles rénaux
- si vous avez 80 ans ou plus et vous n'avez PAS subi de test de fonction rénale
- si vous avez des troubles du foie
- si vous souffrez d'acidose métabolique (par exemple, acidocétose diabétique)
- si vous avez récemment subi une crise cardiaque
- si vous eu un accident vasculaire cérébral récemment
- si vous une infection grave
- si vous êtes déshydratés
- si vous êtes programmés pour une intervention chirurgicale
- si vous êtes programmés pour des examens radiographiques ou de scanner
- si vous êtes enceinte, allaitez ou prévoyez de devenir enceinte
- si vous une carence en vitamine B12 ou en acide folique
- si vous buvez de l'alcool
- si vous avez des problèmes hormonaux (glandes surrénales ou hypophysaires)
- si vous avez une hypoglycémie
- si vous avez un faible apport calorique quotidien

Autres mises en garde à connaître :

Taux de vitamine B12 :
- METFORMIN ER peut entraîner une baisse de votre taux de vitamine B12. Cela peut causer **une neuropathie périphérique** (lésions nerveuses).

Troubles thyroïdiens :
- METFORMIN ER peut causer **une hypothyroïdie** (faibles taux d'hormones thyroïdiennes) si :
    - vous avez des problèmes de thyroïde ou si vous êtes traité avec de la lévothyroxine (un médicament utilisé pour traiter les problèmes de thyroïde).

- Votre professionnel de la santé surveillera la santé de votre thyroïde pendant le traitement.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour en savoir plus sur ces effets secondaires graves et d'autres**.**

Hypoglycémie :
- METFORMIN ER entraîne rarement une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) à elle seule.
- L'hypoglycémie peut survenir si vous :
    - ne mangez pas assez
    - si vous buvez de l'alcool
    - prenez d'autres médicaments pour abaisser la glycémie.
    - avez des problèmes hormonaux (glandes surrénales ou hypophysaires) ou hépatiques

Examens de santé et analyses : vous aurez périodiquement rendez-vous avec votre professionnel de la santé avant, pendant et à la fin de votre traitement. Celui-ci :
- prescrira des analyses de sang et d'urine pour vérifier votre santé sanguine et votre taux de sucre.
- vérifiera que votre cœur, vos yeux, votre thyroïde et votre foie fonctionnent correctement.
- vérifiera la santé de vos reins avant de commencer le traitement et tous les 6 mois pendant le traitement par METFORMIN ER.

Patients de plus de 65 ans :
- Vous ne devez pas prendre METFORMIN ER si vous avez plus de 80 ans, à moins que certains tests ne soient effectués pour vérifier la santé de vos reins.

Grossesse et allaitement :
Femmes :
- Ne prenez pas METFORMIN ER si vous êtes enceinte. Il pourrait être nocif pour l'enfant que vous portez.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement par METFORMIN ER.
- N'allaitez pas pendant que vous prenez METFORMIN ER.

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

Si l'un des effets secondaires ci-dessus survient, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

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

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

- Autres médicaments contre le diabète, tels que le glyburide, l'insuline et la rosiglitazone
- Médicaments cationiques pouvant interférer avec l'élimination de la metformine (cimétidine)
- Agents de contraste intraveineux (tels que l'urographie intraveineuse, la cholangiographie intraveineuse, l'angiographie et la tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste intravasculaire)
- Alcool
- Nifédipine et inhibiteurs calciques, utilisés pour traiter l'hypertension artérielle
- Médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les battements cardiaques irréguliers comme la digoxine
- Médicaments utilisés pour traiter la douleur comme la morphine
- Médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers comme la procaïnamide et la quinidine
- Médicaments utilisés pour réduire l'acidité gastrique comme la ranitidine
- Médicament utilisé pour traiter le paludisme comme la quinine
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme le triméthoprime et la vancomycine
- Médicaments utilisés comme anticoagulants comme la phenprocoumone
- Médicaments utilisés pour réduire l'excès de liquide dans votre corps (diurétiques), comme le furosémide, l'amiloride, le triamtérène
- Médicaments qui créent une glycémie élevée et peuvent entraîner une perte de contrôle de la glycémie. Quelques exemples :
    - Le furosémide (pilule contre la rétention d'eau)
    - Les thiazides et autres diurétiques (utilisés pour réduire l'excès de liquide dans votre corps)
    - La phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie
    - L'acide nicotinique, utilisé pour prévenir et traiter les carences en niacine
    - L'isoniazide, utilisé pour traiter les infections tuberculeuses actives
    - Les corticostéroïdes (médicaments anti-inflammatoires) comme la prednisone
    - Les phénothiazines, utilisées pour traiter les troubles mentaux et émotionnels
    - Les médicaments à base d'hormones thyroïdiennes, comme la lévothyroxine
    - Les hormones féminines comme les œstrogènes ou les œstrogènes plus progestatifs
    - Une contraception orale
    - Les sympathomimétiques (utilisés pour stimuler le système nerveux

sympathique)
- Les médicaments contre l'asthme comme le salbutamol

Comment prendre METFORMIN ER :

- Suivez les instructions fournies par votre professionnel de la santé pour l'utilisation de ce médicament. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés en entier. Ne pas casser ni écraser les comprimés.
- Prendre par voie orale avec de la nourriture ou avec un verre d'eau et boire beaucoup de liquide.
- Ne manquez aucune dose.

Dose habituelle :

La dose initiale est de 1 000 mg avec le repas du soir. La dose quotidienne maximale est de 2 000 mg.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'METFORMIN ER, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage peuvent inclure :
- respiration rapide ou difficulté à respirer,
- nausées et vomissements suivis de diarrhée,
- somnolence, faiblesse, étourdissements et maux de tête.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose d'METFORMIN ER
- Ne prenez jamais deux doses à la fois
- Prenez la prochaine dose au moment prévu

Si vous ne vous sentez pas bien ou si votre test de glycémie à domicile indique des niveaux plus élevés, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez METFORMIN ER. Le fait de prendre METFORMIN ER avec les repas peut aider à réduire ces effets secondaires. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste,

avisez votre professionnel de la santé.

- diarrhée
- nausées et vomissements
- malaises gastriques
- douleurs abdominales
- ballonnements abdominaux
- flatulences
- perte d'appétit
- perte de poids
- problèmes de peau; réaction cutanée, éruption cutanée, démangeaisons cutanées

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
RARE			
Encéphalopathie (maladie du cerveau qui altère gravement la pensée) : Les symptômes neurologiques possibles comprennent : une faiblesse musculaire dans une zone, une mauvaise prise de décision ou concentration, des contractions involontaires, des tremblements, des difficultés à parler ou à avaler, des convulsions.			√
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : les symptômes peuvent inclure fatigue, pâleur, rythme cardiaque rapide, essoufflement, urine foncée, frissons et maux de dos.			√
Acidose lactique (taux élevés d'acide dans le sang) : Les symptômes comprennent : qui peut			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
entraîner la mort, une sensation de grande faiblesse, d'épuisement ou d'inconfort, des douleurs musculaires inhabituelles, des difficultés à respirer, des malaises gastriques inhabituels ou inattendus, des douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements ou de diarrhée, une sensation de froid, des étourdissements ou des vertiges, un développement soudain d'un rythme cardiaque lent ou irrégulier.			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense et persistante pouvant être accompagnée de vomissements; douleur qui peut irradier jusqu'au dos.			√
Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : les signes et symptômes peuvent comprendre : engourdissement progressif, picotements ou fourmillements aux pieds ou aux mains et qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras, douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles ou sensation de froid douloureux ou de brûlure, sensibilité extrême au toucher, manque de coordination et chutes, faiblesse musculaire ou paralysie si les nerfs moteurs sont touchés.			√
TRÈS RARE			
Problèmes de foie : jaunissement de		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.			
INCONNU			
Hypothyroïdie (thyroïde sous-active/faible) : Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage bouffi, règles plus abondantes que la normale ou irrégulières, hypertrophie de la glande thyroïde		√	
Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : peau rouge qui démange lorsqu'elle est exposée aux rayons du soleil		√	

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conserver entre 15 °C et 30 °C dans un récipient hermétique et résistant à la lumière. Protéger de l'humidité.
- Jeter tout médicament périmé ou dont vous n'avez plus besoin. Demander à votre pharmacien la façon adéquate de jeter vos médicaments.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur METFORMIN ER :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada: (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html); le site Web du fabricant (https://sanis.com); en appelant Sanis Health Inc. au 1-866-236-4076 ou en envoyant un courriel à quality@sanis.com.

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Sanis Health Inc.
1 President's Choice Circle
Brampton, Ontario
L6Y 5S5

Dernière révision : le 24 avril 2026