

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **pms-METFORMIN**

Comprimés de chlorhydrate de metformine

BP

500 mg et 850 mg

Antihyperglycémiant oral

PHARMASCIENCE INC.

6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec, Canada
H4P 2T4

Date de Préparation
Novembre 1994

**Date de révision :
18 mars 2016**

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle: 192005

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	30
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA MÉDICATION DU PATIENT	 34

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**pms-METFORMIN**
Comprimés de chlorhydrate de metformine, BP

Antihyperglycémiant oral

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé dosés à 500 mg, 850 mg	Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, povidone, et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'emploi de pms-METFORMIN (chlorhydrate de metformine) est indiqué pour la maîtrise de l'hyperglycémie chez les patients adultes souffrant de diabète de type 2 sensible au chlorhydrate de metformine, stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, en complément chez les patients pour lesquels on ne peut rétablir l'équilibre glycémique par un régime alimentaire approprié, l'exercice et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie.

pms-METFORMIN peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine n'ont pas été étudiées chez les patients âgés de moins de 18 ans. Le chlorhydrate de metformine ne doit pas être utilisé chez les enfants.

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

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

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète sucré instable ou insulino-dépendant (type 1);
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment acidocétose diabétique compliquée ou non de coma (les cas d'acidocétose diabétique doivent être traités par administration d'insuline);
- Antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants;
- Altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatininémie dépassant la limite supérieure de l'écart normal; néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 µmol/L chez l'homme ou à 124 µmol/L chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance de la créatinine [< 60 mL/min]), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS);
- Consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique;
- Dysfonction hépatique grave (cet état ayant été lié à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer du chlorhydrate de metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection);
- Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (il faut interrompre temporairement l'emploi du chlorhydrate de metformine chez le patient qui fait l'objet d'examen radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale) (voir la section MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS);
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie;
- Présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire;
- Déshydratation grave ou choc;
- Hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui

entrent dans la composition de pms-METFORMIN (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients);

- Grossesse et allaitement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de chlorhydrate de metformine (voir la section Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique ci-après).
- Il faut conseiller au patient qui reçoit du chlorhydrate de metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique ci-après).

Généralités

Sélection et suivi des patients :

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

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

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

Le chlorhydrate de metformine doit être employé en concomitance avec un régime alimentaire approprié, et non à la place d'un tel régime.

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

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

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré grâce à la prise de chlorhydrate de metformine, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin

ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de chlorhydrate de metformine immédiatement et les mesures de soutien appropriées doivent être appliquées.

États hypoxiques :

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

Système endocrinien/métabolisme

Acidose lactique :

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

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale. Il ne faut pas entreprendre un traitement par le chlorhydrate de metformine chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale est normale. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit du chlorhydrate de metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de chlorhydrate de metformine en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la sepsie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer de chlorhydrate de metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit du chlorhydrate de metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut renoncer temporairement à employer le chlorhydrate de

metformine avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste radiomarqués ou toute intervention chirurgicale.

Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, de la myalgie, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies résistantes aux médicaments. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient devrait être averti qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration de chlorhydrate de metformine jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose administrée de chlorhydrate de metformine, il est probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois la glycémie du patient équilibrée. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, des concentrations plasmatiques de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de l'écart normal, mais inférieures à 5 mmol/L, ne témoignent pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peuvent être imputables à d'autres causes, notamment au mauvais équilibre du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

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

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

Perte de l'équilibre glycémique :

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

La capacité des antidiabétiques oraux de ramener la glycémie au taux cible diminue chez bien

des patients après une certaine période. Ce phénomène, qui peut être attribuable à l'évolution de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la sensibilité au médicament, est appelé échec secondaire et diffère de l'échec primaire qui est dû à l'inefficacité du traitement initial.

En cas d'échec secondaire pendant l'emploi du chlorhydrate de metformine, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

Taux de vitamine B₁₂ :

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

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

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Hypoglycémie

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

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

Considérations périopératoires

L'emploi du chlorhydrate de metformine doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures n'exigeant pas de restriction

de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre l'emploi du chlorhydrate de metformine 2 jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement de ses reins a été vérifié.

Fonction rénale

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

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

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

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

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

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

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

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

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

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

Femmes qui allaitent :

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

Enfants (< 18 ans):

L'innocuité et l'efficacité de la metformine n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, le chlorhydrate de metformine ne doit pas être utilisé dans cette population.

Personnes âgées (< 65 ans):

Les essais cliniques comparatifs ayant porté sur l'emploi du chlorhydrate de metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune. On sait que le chlorhydrate de metformine est excrété en grande partie par le rein, aussi il ne faut utiliser le chlorhydrate de metformine que chez le patient dont la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'effet indésirable grave est plus grand en présence d'atteinte rénale (voir les sections CONTREINDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale). Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer le chlorhydrate de metformine avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il ne faut pas entreprendre un traitement par chlorhydrate de metformine chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, acidose lactique). Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale. Le chlorhydrate de metformine doit être soigneusement ajusté afin d'adapter soigneusement la dose minimale pour un effet glycémique adéquat. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale de chlorhydrate de metformine au patient âgé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La réponse à tout traitement antidiabétique devrait faire l'objet d'une surveillance assurée par le dosage périodique de la glycémie à jeun et par la détermination de la concentration en hémoglobine glycosylée, le but visé consistant à ramener les valeurs de ces paramètres à l'intérieur de l'écart normal. Pendant l'adaptation posologique initiale, on peut se fonder sur la glycémie à jeun pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, il faudrait surveiller tant la glycémie que la concentration en hémoglobine glycosylée. Cette dernière mesure peut être particulièrement utile à l'évaluation de l'équilibre du diabète sur une longue période (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, hématocrite et numération de sérythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins 1 fois par année. L'anémie mégaloblastique est rarement liée à l'emploi de chlorhydrate de metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

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

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

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux constatés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

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

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

Acidose lactique : Très rare ($< 1/10\ 000$ et cas isolés). Voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE.

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

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

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

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

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

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

Appareil circulatoire : Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B₁₂ a baissé sous la normale sans entraîner de symptôme chez environ 9 % des patients qui avaient reçu du chlorhydrate de metformine seul et chez 6 % de ceux qui recevaient l'association de chlorhydrate de metformine-sulfonylurée, sans que la concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine (aucun

cas de la sorte dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), alors que la fréquence de neuropathie n'a pas augmenté (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

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

Troubles hépatobiliaires : Anomalies lors des tests de la fonction hépatique ou hépatite qui se résorbe après interruption de la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique induite par le médicament, hépatite

Investigations : Augmentation du taux d'acide lactique dans le sang

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, les caractéristiques pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont

pas été altérées par la prise simultanée de metformine par le volontaire sain.

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

Interactions médicament-médicament

Glyburide :

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

Furosémide :

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide s'est traduit par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces 2 produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC habituellement observées après l'administration de furosémide seul, tandis que la demi-vie de ce produit a diminué de 32 % sans que l'élimination rénale du furosémide ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée relative à l'interaction concomitante à l'administration concomitante de metformine et de furosémide sur une longue période.

Nifédipine :

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

Agents cationiques :

En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterène, triméthoprim et vancomycine) qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-

ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite chez des volontaires sains. Dans les études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents, on a observé une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'adapter avec soin la dose de chlorhydrate de metformine ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excreté par l'intermédiaire des tubes urinaires.

Autres médicaments :

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénythiazine, les produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2. Les *inhibiteurs de l'ECA* peuvent quant à eux diminuer la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et du chlorhydrate de metformine afin de préserver l'équilibre glycémique.

On a fait état d'une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone, un anticoagulant, quand cet agent est administré en concomitance avec le chlorhydrate de metformine. Par conséquent, les personnes qui prennent de la phenprocoumone ou un autre anticoagulant à l'antivitamine K doivent faire l'objet d'une surveillance étroite si elles reçoivent également du chlorhydrate de metformine. Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine peut en outre provoquer un allongement important du temps de Quick, donc un accroissement du risque d'hémorragie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

Effets du médicament sur le mode de vie

Il faut conseiller à un patient qui reçoit du chlorhydrate de metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Le risque d'acidose lactique est augmenté en cas d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de produits médicaux contenant de l'alcool.

Dans les conditions où un risque d'hypoglycémie est présent, on doit aviser les patients d'éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il faut individualiser la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux.

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémisants oraux en raison de l'aggravation de leur diabète. Il est donc essentiel de procéder régulièrement à des évaluations cliniques et à des épreuves de laboratoire comportant un dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C), afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Le chlorhydrate de metformine est essentiellement excrété par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. Le chlorhydrate de metformine ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale pour leur âge (voir la section CONTRE-INDICATIONS ET MISES EN GARDE, Fonction rénale).

Chez les patients âgés, le chlorhydrate de metformine doit être soigneusement adapté afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale et à un risque de développer une acidose lactique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique). Il ne faut pas entreprendre un traitement par chlorhydrate de metformine chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Il faut être prudent lors d'une administration concomitante de médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse) ou qui peuvent interférer avec l'élimination du chlorhydrate de metformine, notamment les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, en raison du risque accru de développer une acidose lactique lors d'une administration concomitante (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Dose recommandée et ajustement de la posologie

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

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

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

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de metformine n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, on ne doit pas utiliser le chlorhydrate de metformine dans cette population de patients.

Personnes âgées (> 65 ans) : Le chlorhydrate de metformine doit être soigneusement ajusté chez les patients âgés afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, en raison d'une fonction rénale altérée associée au vieillissement et du risque de développement d'acidose lactique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien/métabolisme, Acidose lactique).

Chez les patients âgés, la dose initiale et d'entretien du chlorhydrate de metformine doit être modérée, et tout ajustement de la posologie doit reposer sur une évaluation rigoureuse de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement et en règle générale, le chlorhydrate de metformine ne doit pas être dosé à la posologie maximale (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Insuffisance rénale : Le chlorhydrate de metformine ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, de fonction rénale inconnue, ou chez les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale pour leur âge, en raison du risque d'acidose lactique (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance hépatique : Le chlorhydrate de metformine ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des signes cliniques ou biochimiques de maladie hépatique. L'altération de la fonction hépatique a été associée à certains cas d'acidose lactique (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamique

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

Pharmacocinétique

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

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

Métabolisme : La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'équilibre s'étend environ de 1 à 2 mcg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés

500 mg : Chaque comprimé pelliculé, rond, blanc, biconvexe, portant l'inscription « MET » au dessus de « 500 » du côté sécable et rien de l'autre contient 500 de chlorhydrate de metformine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, povidone, et stéarate de magnésium.

Disponible en flacons de PEHD de 100 et 500 comprimés.

850 mg : Chaque comprimé pelliculé, blanc, biconvexe, en forme de capsule, portant l'inscription « MET » au dessus de « 500 » d'un côté et rien de l'autre contient 850 mg de chlorhydrate de metformine, et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, povidone, et stéarate de magnésium.

Disponible en flacons de PEHD de 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

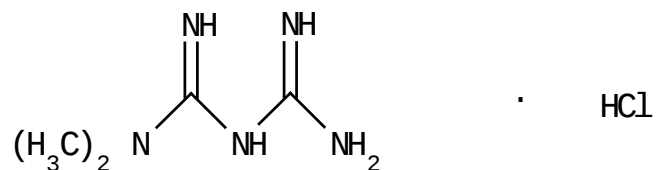
Nom propre : Chlorhydrate de metformine

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

Formule moléculaire : $C_4H_{12}ClN_5$

Masse moléculaire : 165,67 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Cristaux blanc à presque blanc

Solubilité : Le chlorhydrate de metformine est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et presque insoluble dans l'acétone.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité de comprimés de metformine à 500 mg a été réalisée. Les données de pharmacocinétiques et de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Metformine (1 x500 mg, dans un état de jeûne) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T [‡] (ng•h/mL)	6294,5 6783,8 (36,12)	6706,4 7021,4 (30,4)	94	85 - 103
ASC _I (ng•h/mL)	6467,2 9688,9 (26,0)	6880,2 9711,8 (29,5)	94	85 - 103
C _{max} (ng/mL)	1007,6 1633,7 (26,4)	1050,8 1586,9 (27,2)	96	86 - 106
T _{max} [§] (h)	2,57 (38,61)	2,68 (41,31)		
T _{el} ^{*,§} (h)	3,37 (27,07)	3,57 (22,5)		

* Comprimés de pms-METFORMIN à 500 mg, Pharmascience inc., Canada

† Comprimés de Glucophage à 500 mg, Hoeschst Marion Roussel Canada inc, Canada.

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

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Metformine (1 x500 mg, dans un état nourri) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T [‡] (ng•h/mL)	5324,1 5419,6 (19,30)	5337,2 5457,4 (21,17)	100	96 -104
ASC _I (ng•h/mL)	5507,8 5608,4 (19,45)	5491,9 5613,7 (20,97)	100	97 - 104
C _{max} (ng/mL)	755,6 1633,7 (26,4)	754,6 1586,9 (27,2)	100	96 - 104
T _{max} [§] (h)	3,84 (17,69)	3,86 (23,69)		
T _{el} ^{1/2} * (h)	3,67 (37,85)	3,14 (22,70)		

* Comprimés de pms-METFORMIN à 500 mg, Pharmascience inc., Canada
† Comprimés de Glucophage à 500 mg, Hoeschst Marion Roussel Canada inc, Canada.
§ Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude comparative de biodisponibilité de comprimés de metformine à 850 mg a été réalisée. Les données de pharmacocinétiques et de biodisponibilité ont été mesurées chez 26 volontaires à jeun. Les résultats sont résumés comme suit :

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Metformine (1 x850 mg, dans un état de jeûne) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T * (ng•h/mL)	9133,8 9419,6 (26,2)	9043,4 9444,7 (29,6)	101	95-107
ASC _I (ng•h/mL)	9398,2 9688,9 (26,0)	9307,7 9711,8 (29,5)	101	95-107
C _{max} (ng/mL)	1581,3 1633,7 (26,4)	1528,5 1586,9 (27,2)	103	
T _{max} § (h)	2,73 (36,6)	2,58 (38,6)		
T _{el} ^{1/2} * (h)	2,84 (29,6)	2,76 (22,5)		

* Comprimés de pms-METFORMIN à 850 mg, Pharmascience inc., Canada

† Comprimés de Glucophage à 850 mg, Hoeschst Marion Roussel Canada inc, Canada.

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

Résultats d'étude

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

1. Toxicité chez l'animal

Dose unique (DL₅₀)

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

Toxicité chronique

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

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

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

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

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

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

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

Les examens anatomo-pathologiques ont révélé une dénutrition extrême chez tous les animaux traités par la metformine. On a constaté une atrophie tissulaire très prononcée

dans tous les organes, surtout en ce qui a trait au tissu adipeux. La cachexie semble avoir causé la mort dans tous les cas.

2. Toxicité chez l'humain

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

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

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

3. Effets tératogènes

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

On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés.

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

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