

ANNEXE

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de chlorhydrate de metformine, correspondant à 390 mg de metformine base.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. GLUCOPHAGE peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire (voir 5.1. Propriétés pharmacodynamiques).

4.2. Posologie et mode d'administration

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux

- La posologie initiale usuelle est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas.
Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie.
Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
La dose maximale recommandée de metformine est 3 grammes par jour.
- Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémiante précédente, et de la substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

En association avec l'insuline

La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale usuelle de metformine est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour, et l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujet âgé : Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (voir 4.4).

Enfant : En l'absence de données, GLUCOPHAGE ne doit pas être administré chez l'enfant.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients.

- Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (par ex., créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - Déshydratation,
 - Infection grave,
 - Choc,
 - Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
 - Insuffisance cardiaque ou respiratoire
 - Infarctus du myocarde récent
 - Choc
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- Allaitement

4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Acidose lactique.

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence de traitement précoce), qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic :

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates / pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence. (voir section 4.9).

Fonction rénale :

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la créatinine sérique doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement :

- * Au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale,
- * Au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Intervention chirurgicale

Le chlorhydrate de metformine doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, et ne doit en règle générale être repris que 48 heures après l'intervention.

Autres précautions :

- Tous les patients doivent poursuivre le régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime hypo-calorique.
- Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.
- La metformine administrée seule ne provoque jamais d'hypoglycémie. Cependant, des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants.

4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**Associations déconseillées****Alcool**

Risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas :

- de jeûne ou de dénutrition,
- d'insuffisance hépatique.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Produits de contraste iodés

Survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, pouvant entraîner une accumulation de metformine et exposer à un risque d'acidose lactique.

La metformine doit être suspendue avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta 2, et les diurétiques ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, adapter la posologie de l'antidiabétique au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Les IEC peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Le cas échéant, adapter la posologie de l'antidiabétique au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

4.6. Grossesse et de l'allaitement

Il n'existe à ce jour aucune donnée épidémiologique disponible. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir également section 5.3).

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, le diabète ne doit pas être traité par la metformine. En revanche, l'insuline doit être utilisée pour maintenir une glycémie aussi normale que possible, afin de minimiser les risques de malformations fœtales induites par des glycémies anormales.

Chez le rat, la metformine est excrétée dans le lait. Des données similaires ne sont pas disponibles chez la femme. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou du traitement par metformine, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

GLUCOPHAGE en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie, et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, en association avec d'autres antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants, insuline, répaglinide), il convient d'attirer l'attention du patient sur les risques de survenue d'hypoglycémie.

4.8. Effets indésirables

- Les symptômes gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit sont très fréquents (> 10 %). Ils surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces troubles digestifs, il est recommandé d'administrer la metformine en deux ou trois prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
- Un goût métallique est fréquemment observé (3 %).
- Un érythème léger a été signalé chez certaines personnes présentant une hypersensibilité. L'incidence de ce type d'événements est considérée comme très rare (< 0,01 %)
- Une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ avec une réduction des taux sériques a été observée chez des patients traités à long terme par la metformine. Elle semble généralement sans signification clinique (< 0,01 %).
- L'acidose lactique est très rare (0,03 cas pour 1000 années-patients) (voir 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

4.9. Surdosage

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de metformine atteignant 85 g. Toutefois, une acidose lactique est survenue dans ces conditions. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale, et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

(A10BA02 : appareil digestif et métabolisme)

La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémians, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- (1) en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse.
- (2) Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- (3) Enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

Efficacité clinique :

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2.

L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- Une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients), par rapport au régime seul

(43,3 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0034$.

- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul 12,7 événements pour 1000 années-patients, $p=0,017$;
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline 18,9 événements pour 1000 années-patients ($p=0,021$) ;
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p=0,01$).

Lorsque la metformine a été utilisée en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant, le bénéfice clinique n'a pas été démontré.

Dans le diabète de type 1, l'association de la metformine avec l'insuline a été utilisée chez certains patients, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après une administration par voie orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2 h 30. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine de 500 mg ou de 850 mg est d'environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/ml}$. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 4 $\mu\text{g/ml}$, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe), et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen est compris entre 63 et 276 l.

Métabolisme :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination :

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les données de sécurité précliniques, basées sur des études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérogène, et la toxicité sur la reproduction, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Povidone K 30

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Aucune précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Aucune exigence particulière

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 850 mg comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine, correspondant à 662,9 mg de metformine base.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire (voir 5.1. Propriétés pharmacodynamiques).

4.2. Posologie et mode d'administration

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux

- La posologie initiale usuelle est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas.
Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie.
Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
La dose maximale recommandée de metformine est 3 grammes par jour.
- Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémiante précédente, et de la substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

En association avec l'insuline

La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale usuelle de la metformine est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour, et l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujet âgé : Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le sujet âgé, la posologie de metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (voir 4.4).

Enfant : En l'absence de données, GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON ne doit pas être administré chez l'enfant.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients.
- Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (par ex., créatininémie > 135 µmol/l chez l'homme et > 110 µmol/l chez la femme).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - Déshydratation,
 - Infection grave,
 - Choc,
 - Administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
 - Insuffisance cardiaque ou respiratoire
 - Infarctus du myocarde récent
 - Choc
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- Allaitement

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Acidose lactique.

L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée en l'absence de traitement précoce), qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine, sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic :

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates / pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence. (voir section 4.9).

Fonction rénale :

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la créatinine sérique doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement :

- * Au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale,
- * Au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

Chez le sujet âgé, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Intervention chirurgicale

Le chlorhydrate de metformine doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, et ne doit en règle générale être repris que 48 heures après l'intervention.

Autres précautions :

- Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent continuer le régime hypo-calorique.
- Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.
- La metformine administrée seule ne provoque jamais d'hypoglycémie. Cependant, des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants.

4.5. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**Associations déconseillées****Alcool**

Risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas :

- de jeûne ou de dénutrition,
- d'insuffisance hépatique.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Produits de contraste iodés

Survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, pouvant entraîner une accumulation de metformine et exposer à un risque d'acidose lactique.

La metformine doit être suspendue avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Les glucocorticoïdes (par voies systémique et locale), les sympathomimétiques bêta 2, et les diurétiques ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Le cas échéant, adapter la posologie de l'antidiabétique au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

Les IEC peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Le cas échéant, adapter la posologie de l'antidiabétique au cours du traitement par l'autre médicament, et après son arrêt.

4.6. Grossesse et de l'allaitement

Il n'existe à ce jour aucune donnée épidémiologique disponible. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir également section 5.3).

Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, le diabète ne doit pas être traité par la metformine. En revanche, l'insuline doit être utilisée pour maintenir une glycémie aussi normale que possible, afin de minimiser les risques de malformations fœtales induites par des glycémies anormales.

Chez le rat, la metformine est excrétée dans le lait. Des données similaires ne sont pas disponibles chez la femme. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou du traitement par metformine, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie, et n'a donc pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, en association avec d'autres antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants, insuline, répaglinide), il convient d'attirer l'attention du patient sur les risques de survenue d'hypoglycémie.

4.8. Effets indésirables

- Les symptômes gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit sont très fréquents (> 10 %). Ils surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces troubles digestifs, il est recommandé d'administrer la metformine en deux ou trois prises dans la journée, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
- Un goût métallique est fréquemment observé (3 %).
- Un érythème léger a été signalé chez certaines personnes présentant une hypersensibilité. L'incidence de ce type d'événements est considérée comme très rare (< 0,01 %)
- Une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ avec une réduction des taux sériques a été observée chez des patients traités à long terme par la metformine. Elle semble généralement sans signification clinique (< 0,01 %).
- L'acidose lactique est très rare (0,03 cas pour 1000 années-patients) (voir 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

4.9. Surdosage

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de metformine atteignant 85 g. Toutefois, une acidose lactique est survenue dans ces conditions. Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale, et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

(A10BA02 : appareil digestif et métabolisme)

La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémiant, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- (1) en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse.
- (2) Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- (3) Enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

Efficacité clinique :

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2.

L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- Une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés

de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0034$.

- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul 12,7 événements pour 1000 années-patients, $p=0,017$;
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline 18,9 événements pour 1000 années-patients ($p=0,021$) ;
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p=0,01$).

Lorsque la metformine a été utilisée en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant, le bénéfice clinique n'a pas été démontré.

Dans le diabète de type 1, l'association de la metformine avec l'insuline a été utilisée chez certains patients, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après une administration par voie orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2 h 30. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine de 500 mg ou de 850 mg est d'environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/ml}$. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 4 $\mu\text{g/ml}$, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'AUC (aire sous la courbe), et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.

Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen est compris entre 63 et 276 l.

Métabolisme :

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination :

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

5.3. Données de sécurité précliniques

Les données de sécurité précliniques, basées sur des études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérigène, et la toxicité sur la reproduction, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Povidone K 30

Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Aucune précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Aucune exigence particulière

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

8. NUMÉRO(S) D' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE