

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metformine Viatris 500 mg comprimés pelliculés
Metformine Viatris 850 mg comprimés pelliculés
Metformine Viatris 1000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé à 500 mg contient 500 mg de chlorhydrate de metformine équivalant à 390 mg de metformine.

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

Chaque comprimé pelliculé à 1000 mg contient 1000 mg de chlorhydrate de metformine équivalant à 780 mg de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

500 mg : Comprimés pelliculés blancs, ronds, normalement convexes, sans inscription sur les deux faces. Diamètre d'environ 12,0 mm.

850 mg : Comprimés pelliculés blancs, ronds, normalement convexes, sans inscription sur les deux faces. Diamètre d'environ 13,5 mm.

1000 mg : Comprimé pelliculé blanc, ovale, avec une barre de cassure sur une face, de part et d'autre de laquelle sont gravées les mentions « MF » et « 3 » et la mention « G » gravée sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- Chez l'adulte, Metformine Viatris comprimés pelliculés peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, Metformine Viatris comprimés pelliculés peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes avec fonction rénale normale (DFG \geq 90 ml/min) :

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux :

- La posologie initiale usuelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine 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.

Chez les patients recevant une dose élevée de metformine (2 à 3 grammes par jour), il est possible de remplacer deux Metformine Viatris 500 mg comprimés pelliculés par un Metformine Viatris 1000 mg comprimé pelliculé.

La dose maximale recommandée de metformine est 3 grammes par jour, en trois prises distinctes.

Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémiante précédente, et de la substituer par le chlorhydrate de metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

En association avec l'insuline :

Le chlorhydrate de metformine et l'insuline peuvent être associés afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale usuelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine 2 à 3 fois par jour, et l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Insuffisance rénale :

Le DFG doit être évalué avant l'instauration d'un traitement par des produits contenant de la metformine, puis au moins une fois par an pendant le traitement. Chez les patients qui présentent un risque accru de progression de l'insuffisance rénale et chez les sujets âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus souvent, p. ex. tous les 3-6 mois.

DFG ml/min	Dose quotidienne totale maximale (à fractionner en 2-3 prises journalières)	Autres points à considérer
60-89	3000 mg	Une réduction de dose peut être envisagée dans le cadre d'une dégradation de la fonction rénale.
45-59	2000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose initiale ne doit pas dépasser la moitié de la dose maximale.
30-44	1000 mg	
< 30	-	La metformine est contre-indiquée.

Sujets âgés :

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

Enfants et adolescents :

En monothérapie et en association avec l'insuline :

- Metformine Viatris comprimés pelliculés peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et chez l'adolescent.
- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine une fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas.

Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (tel qu'acidose lactique, diabète acidocétosique) ;
- pré-coma diabétique ;
- insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation ;
 - infection grave ;
 - choc ;
- 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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique :

L'acidose lactique, qui est une complication métabolique très rare, mais grave survient le plus souvent en cas d'aggravation aiguë d'une insuffisance rénale, de maladie cardiorespiratoire ou de septicémie. L'accumulation de metformine survient en cas d'aggravation aiguë d'une insuffisance rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhées ou vomissements sévères, fièvre ou apport réduit de liquides), il convient d'interrompre provisoirement la metformine et de consulter un médecin.

Les médicaments susceptibles d'induire une altération aiguë de la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. Les autres facteurs de risque d'acidose lactique incluent la consommation excessive d'alcool, l'insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, la cétose, le jeûne prolongé et toutes les affections associées à une hypoxie, de même que l'utilisation concomitante de médicaments susceptibles de provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou les aidants proches doivent être informés du risque d'acidose lactique. Une acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En présence de symptômes suspects, le patient doit arrêter de prendre la metformine et consulter immédiatement un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH

sanguin ($< 7,35$), une élévation de la lactacidémie (> 5 mmol/l) et une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates.

En cas de suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter le chlorhydrate de metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).

Fonction rénale :

Le DFG doit être évalué avant l'instauration du traitement, puis régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients ayant un DFG < 30 ml/min et doit être interrompue provisoirement en présence d'affections altérant la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Chez le sujet âgé, une diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Fonction cardiaque :

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque présentent un risque accru d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec insuffisance cardiaque stable, la metformine peut être utilisée moyennant une surveillance régulière de la fonction cardiaque et de la fonction rénale.

La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque aiguë et instable (voir rubrique 4.3).

Administration de produits de contraste iodés:

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une néphropathie induite par les produits de contraste iodés, résultant en une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. En conséquence, la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de la procédure d'imagerie, et ne pas être redémarrée moins de 48 heures minimum après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

Intervention chirurgicale

Le chlorhydrate de metformine doit être interrompu lors de toute intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou épidurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 heures après l'intervention ou la reprise de l'alimentation par voie orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Enfants et adolescents :

Le diagnostic d'un diabète de type 2 doit être confirmé avant d'initier le traitement par le chlorhydrate de metformine.

Aucun effet du chlorhydrate de metformine sur la croissance et la puberté n'a été détecté au cours des études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais aucune donnée à long terme sur ces points spécifiques n'est disponible. De ce fait, chez les enfants traités, et particulièrement chez les enfants prépubères une surveillance attentive des effets du chlorhydrate de metformine sur ces paramètres est recommandée.

Enfants âgés de 10 à 12 ans :

Seulement 15 sujets âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez l'enfant et l'adolescent. Bien que l'efficacité et la tolérance du chlorhydrate de metformine chez ces enfants ne différaient pas de l'efficacité et de la tolérance chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une attention particulière est recommandée lors de la prescription chez un enfant de 10 à 12 ans.

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 poursuivre le régime alimentaire hypo-calorique.
- Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.
- La metformine peut entraîner une diminution des taux sériques de vitamine B12. Le risque de présenter de faibles taux de vitamine B12 augmente proportionnellement à la dose de metformine, en fonction de la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour entraîner une déficience en vitamine B12. En cas de suspicion de déficience en vitamine B12 (par exemple, en cas d'anémie ou de neuropathie), il convient de surveiller les taux sériques de vitamine B12. Une surveillance périodique des taux de vitamine B12 peut s'avérer nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque susceptibles d'entraîner une déficience en vitamine B12. Le traitement par metformine doit être poursuivi tant qu'il est toléré et non contre-indiqué. En parallèle, un traitement visant à corriger la déficience en vitamine B12 approprié doit être fourni, conformément aux directives cliniques actuelles.
- Le chlorhydrate de metformine administré seul ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'il est utilisé en association avec l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux (par ex. les sulfonylurées ou les méglinides).

Le médecin doit informer le patient des risques et des symptômes d'acidose lactique.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions***Associations déconseillées******Alcool***

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

- jeûne, dénutrition ou insuffisance hépatique.

Eviter 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 chlorhydrate de metformine et exposer à un risque augmenté d'acidose lactique.

Le chlorhydrate de metformine doit être suspendu avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne pas être redémarré moins de 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent avoir des effets délétères sur la fonction rénale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique. Ces médicaments incluent p. ex. les AINS, les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'instauration ou de l'utilisation de ces produits en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale s'impose.

Médicaments dotés d'une activité hyperglycémiant intrinsèque (p. ex. glucocorticoïdes (locaux et systémiques) et sympathomimétiques)

Un contrôle glycémique plus fréquent peut être requis, en particulier au début du traitement. Si nécessaire, ajuster la posologie de metformine pendant le traitement par les médicaments en question et à l'arrêt de ce traitement.

Transporteurs de cations organiques (TCO)

La metformine est un substrat des transporteurs TCO1 et TCO2.

L'administration concomitante de metformine avec des :

- Inhibiteurs du TCO1 (comme le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine.
- Inducteurs du TCO1 (comme la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- Inhibiteurs du TCO2 (comme la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib ou l'isavuconazole) peut réduire l'excrétion rénale de la metformine et, dès lors, entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.
- Inhibiteurs du TCO1 et du TCO2 (comme le crizotinib ou l'olaparib) peut altérer l'efficacité et l'excrétion rénale de la metformine.

La prudence est donc de mise, en particulier chez les patients insuffisants rénaux, lorsque ces médicaments sont administrés en association avec la metformine, car les concentrations plasmatiques de metformine peuvent augmenter. Si nécessaire, une adaptation de la dose de metformine peut s'envisager, car les inhibiteurs/inducteurs de TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'hyperglycémie non maîtrisée pendant la période périconceptionnelle et la grossesse est associée à un risque accru d'anomalies congénitales, d'avortement spontané, d'hypertension gravidique, de prééclampsie et de mortalité périnatale. Il est important de maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible pendant toute la grossesse, afin de réduire le risque d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie pour la mère et son enfant.

La metformine traverse la barrière placentaire, avec des taux pouvant atteindre les concentrations maternelles.

Une quantité importante de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte (plus de 1000 grossesses exposées), issues de données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres) et d'une étude de cohorte basée sur des registres, n'indique aucun risque accru d'anomalies congénitales ni de toxicité fœtale /néonatale après une exposition à la metformine pendant la période périconceptionnelle et/ou pendant la grossesse.

Il existe des données limitées et non concluantes sur l'effet de la metformine sur le poids à long terme des enfants exposés *in utero*. La metformine ne semble pas altérer le développement moteur et social jusqu'à l'âge de 4 ans chez les enfants exposés pendant la grossesse, bien que les données à long terme soient limitées.

Si cela s'avère cliniquement nécessaire, l'utilisation de metformine peut être envisagée pendant la grossesse et la période périconceptionnelle, en complément ou en alternative à l'insuline.

Allaitement

Le chlorhydrate de metformine est excrété dans le lait maternel. On n'a pas observé d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons nourris au lait maternel. Comme on ne

dispose que de données limitées, l'allaitement n'est pas conseillé pendant le traitement par chlorhydrate de metformine. Il faut prendre une décision concernant l'arrêt de l'allaitement, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement et du risque possible d'effets indésirables chez l'enfant.

Fertilité

La fertilité des rats mâles ou femelles n'a pas été affectée par la metformine, lorsqu'administrée à des doses de 600 mg/kg/jour, ce qui correspond approximativement à trois fois la dose journalière recommandée chez l'homme sur la base d'une comparaison de la surface corporelle.

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

Le chlorhydrate de metformine 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, il convient d'attirer l'attention des patients sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque le chlorhydrate de metformine est utilisé en association avec d'autres antidiabétiques (sulfamides hypoglycémifiants, insuline, méglitinides).

4.8. Effets indésirables

Pendant l'initiation du traitement, les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une douleur abdominale et une perte d'appétit, qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes, et d'augmenter lentement les doses.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par le chlorhydrate de metformine.

Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $<1/100$), Rare ($1/10000$, $<1/1000$), Très rare ($<1/10000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : Diminution des taux de vitamine B12/déficiência en vitamine B12

Très rare : Acidose lactique (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Fréquent : Perturbation du goût

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement, et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé d'administrer le chlorhydrate de 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

Affections hépatobiliaires

Très rare : Cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : Réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Population pédiatrique

Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de sévérité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

4.9. Surdosage

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g bien que dans de telles conditions une acidose lactique soit survenue. Un surdosage important de chlorhydrate 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 chlorhydrate de metformine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments hypoglycémiants, à l'exclusion des insulines.
Biganides.
Code ATC : A10BA02.

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

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de 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.

Le chlorhydrate de metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogènesynthase.

Le chlorhydrate de metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine est associée à un poids stable ou perte de poids modeste.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, le chlorhydrate de 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 : Le chlorhydrate de metformine réduit le cholestérol total, le LDL cholestérol ainsi que les taux de triglycérides.

Efficacité et sécurité clinique

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

L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par le chlorhydrate de 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 chlorhydrate de metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0034$;
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : chlorhydrate de metformine 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 12,7 événements pour 1000 années-patients, $p=0,017$;
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : chlorhydrate de metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime alimentaire seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline 18,9 événements pour 1000 années-patients ($p=0,021$) ;
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : chlorhydrate de metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p=0,01$).

Lorsque le chlorhydrate de metformine a été utilisé 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 du chlorhydrate de metformine avec l'insuline a été utilisée chez des patients sélectionnés, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

Population pédiatrique

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez l'adulte.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une dose orale de comprimés de metformine, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte dans un délai approximatif de 2,5 heures (t_{max}). La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate 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 du chlorhydrate de metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption du chlorhydrate de metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de chlorhydrate de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de chlorhydrate de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 54 µg/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 des modifications de ces observations reste inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Le chlorhydrate de 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 (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 l.

Biotransformation

Le chlorhydrate de metformine est excrété dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

La clairance rénale du chlorhydrate de metformine est supérieure à 400 ml/mn, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire du chlorhydrate de metformine. 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 donc à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de chlorhydrate de metformine.

Caractéristiques des groupes de patients particuliers

Insuffisance rénale

Les données disponibles pour les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée sont rares et ne permettent pas de faire une estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine dans ce sous-groupe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, la posologie doit être adaptée sur la base de l'efficacité clinique et de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Étude à dose unique : après une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, le profil pharmacocinétique chez l'enfant était similaire à celui observé chez des adultes sains.

Étude à doses répétées : les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des

adolescents, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (AUC_{0-t}) ont été réduites d'environ 33 % et 40 % respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Comme les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et de toxicité reproductive, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Povidone K30

Stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose

Hydroxypropylcellulose

Macrogol 400 et macrogol 8000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Metformine Viatris comprimés pelliculés sont présentés en plaquettes thermoformées (PVC/aluminium) contenant 10, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120 et 180 comprimés, ainsi qu'en flacons (en polyéthylène de haute densité) munis des opercules (en polypropylène) et contenant 30, 100, 180, 200, 300, 400, 500 et 1000 comprimés. Metformine Viatris 850 mg et 1000 mg comprimés pelliculés sont également disponibles en conditionnements multiples de plaquettes thermoformées contenant 180 (2 x 90) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viartis GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Metformine Viartis 500 mg comprimés pelliculés : BE360787 (plaquette thermoformée)
BE360796 (flacon)
Metformine Viartis 850 mg comprimés pelliculés : BE360805 (plaquette thermoformée)
BE360814 (flacon)
Metformine Viartis 1000 mg comprimés pelliculés : BE360823 (plaquette thermoformée)
BE360832 (flacon)

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

Date de première autorisation : 22/01/2010
Date de dernier renouvellement : 23/01/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2023
Date d'approbation du texte : 07/2023