

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metformine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

Metformine Sandoz 850 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Metformine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, rond, à double rayon, portant la mention « M500 » en relief sur une face et rien sur l'autre.

Dimensions : 11 mm x 6 mm

Metformine Sandoz 850 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, de couleur blanche, muni d'une barre de cassure sur une face et portant l'inscription « M 850 » sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Dimensions : 19 mm x 6,5 mm

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2, en particulier chez les patients présentant une surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants à eux seuls pour obtenir un contrôle glycémique adéquat.

- Chez les adultes, Metformine Sandoz 500 mg/850 mg peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Chez les enfants à partir de 10 ans et les adolescents, Metformine Sandoz 500 mg/850 mg peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

Une réduction des complications diabétiques a été démontrée chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 en surpoids traités par metformine en première intention, après échec du régime alimentaire (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG \geq 90 ml/min)

Monothérapie et combinaison avec d'autres antidiabétiques orales

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine 2 ou 3 fois par jour, pendant ou après les repas. Après 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction des mesures de la glycémie. Une lente augmentation de la posologie peut améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes.

- Si on prévoit de passer d'un autre antidiabétique oral à la metformine: arrêter l'administration de l'autre médicament et débiter le traitement par metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

Combinaison à l'insuline

La metformine et l'insuline peuvent être utilisées en combinaison afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. Le chlorhydrate de metformine est administré à la posologie initiale habituelle de 500 mg ou 850 mg 2 ou 3 fois par jour, tandis que la posologie de l'insuline est adaptée sur la base des mesures de la glycémie.

Personnes âgées

Compte tenu de la possibilité de diminution de la fonction rénale chez les sujets âgés, la posologie de la metformine doit être adaptée sur la base de la fonction rénale. Une évaluation régulière de la fonction rénale est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant l'instauration du traitement par des médicaments contenant de la metformine et au moins tous les ans par la suite. Chez les patients présentant un risque accru de progression plus importante de l'insuffisance rénale et chez les personnes âgées, la fonction rénale devra être évaluée plus fréquemment (ex. : tous les 3 à 6 mois).

DFG (ml/min)	Dose journalière totale maximale (à diviser en 2-3 prises dans la journée)	Autres considérations
60-89	3 000 mg	Une diminution de la posologie peut être envisagée en cas de diminution de la fonction rénale.
45-59	2 000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être examinés avant d'envisager l'instauration du traitement par metformine. La dose initiale correspond tout au plus à la moitié de la dose maximale.
30-44	1 000 mg	
< 30	-	La metformine est contre-indiquée.

Population pédiatrique

Monothérapie et combinaison à l'insuline

La metformine peut être utilisée chez les enfants à partir de 10 ans et les adolescents.

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 1 fois par jour, pendant ou après les repas.
- Après 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction des mesures de la glycémie. Une lente augmentation de la posologie peut améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises séparées.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substances active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (comme l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique)
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) (voir rubrique 4.4).
- Affections aiguës avec risque d'altération de la fonction rénale, telles que:
 - déshydratation,
 - infection sévère,
 - choc.
- Maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (notamment maladie aiguë, ou aggravation d'une maladie chronique) telle que:
 - insuffisance cardiaque en décompensation
 - insuffisance respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc.
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave, qui survient souvent lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardiorespiratoire ou d'un sepsis.

L'accumulation de metformine a lieu lors d'une aggravation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée ou vomissements sévères, fièvre ou diminution de la consommation de liquides), la metformine devra être interrompue temporairement et il sera recommandé de contacter un professionnel de santé.

Tout traitement à base de médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (ex. : antihypertenseurs, diurétiques, AINS) doit être instauré avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de l'acidose lactique comprennent une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, les cas de diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne sur une longue période, ainsi que toute maladie associée à une hypoxie, et toute utilisation concomitante de médicaments pouvant entraîner une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou aidants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. Dans le cas où de tels symptômes sont soupçonnés, le patient devra arrêter de prendre la metformine et immédiatement consulter un médecin. Les résultats diagnostiques obtenus en laboratoire comprennent une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation des taux plasmatiques de lactate (> 5 mmol/l) et une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque présentent un risque accru d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée moyennant une surveillance régulière des fonctions cardiaque et rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë et instable, la metformine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant l'instauration du traitement et régulièrement ensuite, voir rubrique 4.2.

La metformine est contre-indiquée chez les patients présentant un DFG < 30 ml/min et devra être interrompue de manière temporaire en présence d'affections altérant la fonction rénale, voir rubrique 4.3.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, pouvant induire une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. Le traitement par metformine doit être suspendu avant ou au moment de la procédure d'imagerie, et ne peut être réintroduit qu'au moins 48 heures après l'examen, à condition d'avoir évalué de nouveau la fonction rénale et de s'être assuré de sa stabilité (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Chirurgie

Le traitement par metformine doit être interrompu au moment de la chirurgie sous anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement pourra être recommencé pas moins de 48 heures après la chirurgie ou la reprise de l'alimentation par voie orale, à condition d'avoir évalué la fonction rénale et de s'être assuré de sa stabilité.

Population pédiatrique

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

On n'a pas observé d'effet de la metformine sur la croissance et la puberté lors d'études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais on ne dispose pas de données à long terme concernant ces points spécifiques. Dès lors, un suivi soigneux de l'effet de la metformine sur ces paramètres est recommandé chez les enfants traités par metformine, en particulier chez les enfants prépubères.

Enfants âgés de 10 à 12 ans

Seuls 15 enfants âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez des enfants et des adolescents. Bien que l'efficacité et la sécurité de la metformine chez ces enfants

n'aient pas été différentes de celles observées chez les enfants plus âgés, une prudence particulière est recommandée lorsqu'on prescrit ce médicament à des enfants âgés de 10 à 12 ans.

Autres précautions

Tous les patients doivent continuer leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de la prise d'hydrates de carbone pendant la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Les tests biologiques habituels de surveillance du diabète doivent être effectués 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 ex., 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.

La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais la prudence est conseillée si elle est utilisée en combinaison avec l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux (p. ex. sulfonylurées ou méglinides).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation concomitante non recommandée

Alcool

Une intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Produits de contraste iodés

Le traitement par metformine doit être suspendu avant ou au moment de la procédure d'imagerie, et ne peut être réintroduit qu'au moins 48 heures après l'examen, à condition d'avoir évalué de nouveau la fonction rénale et de s'être assuré de sa stabilité (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Combinaison nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent influencer négativement sur la fonction rénale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique (ex. : AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase sélective (COX) II, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse). Lors de l'instauration ou de l'utilisation de tels produits en association avec la metformine, un suivi étroit de la fonction rénale sera nécessaire.

Médicaments dotés d'une activité hyperglycémiant intrinsèque, (p. ex. les glucocorticoïdes (systémiques et par voie locale) et les sympathomimétiques)

Une surveillance plus fréquente du glucose sanguin peut être nécessaire, en particulier au début du traitement. Si nécessaire, il faut adapter la posologie de la metformine durant le traitement par les médicaments respectifs et lors de l'arrêt du traitement.

Transporteurs de cations organiques (TCO)

La metformine est un substrat pour les transporteurs TCO1 et TCO2.

L'administration concomitante de metformine avec

- des inhibiteurs du TCO1 (tels que vérapamil) peut diminuer l'efficacité de la metformine.
- des inducteurs du TCO1 (tels que rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- des inhibiteurs du TCO2 (tels que cimétidine, dolutégravir, ranolazine, triméthoprime, vandétanib, isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et donc entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.
- les inhibiteurs du TCO1 et du TCO2 (tels que crizotinib, olaparib) peut altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc recommandée, en particulier chez les patients insuffisants rénaux, lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le metformine vu que la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, un ajustement de la dose de metformine peut être envisagé vu que les inhibiteurs/inducteurs de TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un diabète non contrôlé durant la grossesse (qu'il soit gestationnel ou permanent) est associé 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.

Un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses exposées), issues d'une étude de cohorte basée sur des registres et des données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres), n'a mis en évidence 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.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

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

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. On n'a pas observé d'événements néfastes chez les nouveau-nés/bébés allaités. Cependant, comme les données disponibles sont limitées, l'allaitement n'est pas recommandé durant un traitement par metformine. La décision d'arrêter l'allaitement doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement et du risque potentiel d'événements néfastes chez l'enfant.

Fertilité

La fertilité de rats mâles ou femelles n'était pas affectée par la metformine lorsqu'elle était administrée à des doses aussi élevées que 600 mg/kg/jour, ce qui représente approximativement trois fois la dose quotidienne maximale recommandée dans l'espèce humaine, sur la base des comparaisons de surface corporelle.

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

Une monothérapie par metformine ne provoque pas d'hypoglycémie et n'a dès lors pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Néanmoins, il convient d'attirer l'attention du patient sur le risque d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en combinaison avec d'autres antidiabétiques (p. ex. sulfonylurées, insuline ou méglininides).

4.8 Effets indésirables

Lors de l'instauration du traitement, les réactions indésirables les plus fréquentes sont nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit, qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour les éviter, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 doses quotidiennes et d'augmenter les doses lentement.

Les réactions indésirables suivantes peuvent se produire sous traitement par metformine. Les fréquences sont définies comme suit:

très fréquents: $\geq 1/10$;
fréquents: $\geq 1/100$, $< 1/10$;
peu fréquents: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;
rares: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$;
très rares: ($< 1/10000$) ;
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/déficience en vitamine B12 (voir rubrique 4.4)

Très rare:

- Acidose lactique (voir rubrique 4.4)

Affections du système nerveux

Fréquent:

- Perturbation du goût

Affections gastro-intestinales

Très fréquent:

- Troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour les prévenir, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes, pendant ou après les repas. Une lente augmentation de la posologie peut aussi améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée:

- Des rapports isolés font état d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques ou d'hépatite disparaissant à l'arrêt de la metformine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare:

- Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit, urticaire

Population pédiatrique

Dans les données publiées et les données post-marketing, ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées pendant 1 an dans une population pédiatrique limitée âgée de 10 à 16 ans, la nature et la sévérité des effets indésirables rapportés ont été comparables à celles mentionnées chez les adultes.

Déclaration d'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 l'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

On n'a pas observé d'hypoglycémie avec des doses de chlorhydrate de metformine allant jusqu'à 85 g, bien qu'une acidose lactique se soit produite dans ces conditions. Un surdosage important en metformine ou des risques concomitants peuvent conduire à une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée en milieu hospitalier. La méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine est l'hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antidiabétiques oraux, à l'exclusion des insulines, biguanides, code ATC: A10BA02

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide doté d'effets hypoglycémiant, qui réduit à la fois la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, elle ne provoque pas d'hypoglycémie. La metformine réduit l'hyperinsulinémie basale et, en association avec l'insuline, les besoins en insuline. La metformine exerce son action antihyperglycémiant par l'intermédiaire de multiples mécanismes.

La metformine peut agir par 3 mécanismes:

1. réduction de la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse
2. dans le muscle, en augmentant la sensibilité à l'insuline, améliorant ainsi la capture et l'utilisation périphérique du glucose
3. en modifiant le « turnover » intestinal du glucose : la captation provenant de la circulation est augmentée et l'absorption provenant des aliments est diminuée. Parmi les autres mécanismes attribués à l'intestin, figurent une augmentation de la libération de glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et une baisse de la résorption d'acide biliaire. La metformine modifie le microbiome intestinal.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène synthase. La metformine est un activateur de l'adénosine monophosphate-protéine-kinase (AMPK) et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT) connus à ce jour.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine a été associée à un poids corporel stable ou à une légère perte de poids.

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

Efficacité clinique

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a établi le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez des patients adultes atteints de diabète de type 2.

L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a révélé:

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements/1000 années-patients) par rapport au régime seul (43,3 événements/1000 années-patients), $p = 0,0023$, et par rapport aux groupes combinés traités par monothérapie par sulfonylurée ou par 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/1000 années-patients, régime seul 12,7 événements/1000 années-patients, $p = 0,017$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale: metformine 13,5 événements/1000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements/1000 années-patients ($p = 0,011$), et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfonylurée et par insuline 18,9 événements/1000 années-patients ($p = 0,021$);
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde: metformine 11 événements/1000 années-patients, régime seul 18 événements/1000 années-patients ($p = 0,01$)

Des bénéfices en termes de résultats cliniques n'ont pas été démontrés pour la metformine utilisée en traitement de seconde ligne, en association avec une sulfonylurée.

Dans le diabète de type 1, l'association de metformine et d'insuline a été utilisée chez des patients sélectionnés, mais le bénéfice clinique de cette combinaison n'a pas été formellement établi.

Population pédiatrique

Des études cliniques contrôlées dans une population pédiatrique limitée âgée de 10 à 16 ans, traitée pendant 1 an, ont montré sur le plan du contrôle glycémique une réponse similaire à celle observée chez les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après une dose orale de metformine, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 2,5 heures environ (t_{max}). La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou 850 mg est d'environ 50 à 60 % chez les sujets sains. Après une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces était de 20 à 30%.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. On présume que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine est non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 24 à 48 heures, et sont généralement inférieures à 1 microgramme/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les taux plasmatiques maximaux de metformine (C_{max}) n'ont pas dépassé 5 microgrammes/ml, même aux doses maximales.

Les aliments diminuent et retardent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé de 850 mg, on a observé un pic plasmatique 40% plus faible, une diminution de 25% de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic plasmatique. La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

Distribution :

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

Biotransformation :

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

Elimination :

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

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite proportionnellement à celle de la créatinine et, dès lors, cette demi-vie d'élimination est allongée, ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de metformine.

Caractéristiques dans des groupes spécifiques de patients

Insuffisance rénale

Les données disponibles chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée sont rares et aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine dans ce sous-groupe n'a pu être effectuée par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'ajustement de la dose doit donc être effectué en fonction de considérations d'efficacité clinique/tolérabilité (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Etude à dose unique: Après administration de doses uniques de 500 mg de chlorhydrate de metformine, les patients pédiatriques ont présenté un profil pharmacocinétique similaire à celui observé chez des adultes sains.

Etude à doses multiples: Les données se limitent à une seule étude. Après administration de doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des patients pédiatriques, le pic plasmatique (C_{max}) et l'exposition systémique (AUC_{0-t}) ont respectivement diminué d'environ 33% et 40% par rapport aux adultes diabétiques qui ont reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Etant donné que la dose est titrée individuellement sur la base du contrôle glycémique, la signification clinique de cette observation est limitée.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Povidone K90
Stéarate de magnésium

Pelliculage:
Hypromellose
Macrogol 4000
Dioxyde de titane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Conserver la capsule de dessiccant dans le flacon.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Metformine Sandoz 500 mg :
Piluler en HDPE avec bouchon en LDPE ou avec bouchon en PP et capsule de dessiccant contenant 30, 60, 100, 250, 330, 400, 500 comprimés pelliculés.
Plaquette en PVC/aluminium contenant 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 270 comprimés pelliculés.

Metformine Sandoz 850 mg :
Pilulier en HDPE avec bouchon en LDPE ou avec bouchon en PP et capsule de dessiccant contenant 30, 60, 100, 200, 250, 500 comprimés pelliculés.
Plaquette en PVC/aluminium contenant 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde

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

Metformine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés :
(plaquette en PVC/ aluminium) : BE339455
(pilulier en polyéthylène) : BE339473

Metformine Sandoz 850 mg comprimés pelliculés :
(plaquette en PVC/ aluminium) : BE339482
(pilulier en polyéthylène) : BE339507

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

Date de première autorisation : 17 avril 2009
Date de dernier renouvellement : 6 mars 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2023

Date d'approbation du texte : 09/2023