
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metformax 850 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine correspondant à 662.9 mg de metformine base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, avec une barre de cassure sur les deux côtés.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2, en particulier chez les patients ayant une surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne sont pas suffisants pour réguler la glycémie.

- Chez les adultes, Metformax 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, Metformax 850 mg peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été démontrée 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 dont la fonction rénale est normale (DFG \geq 90 ml/min)

En monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques oraux

La posologie initiale habituelle est de 500 mg à 850 mg de chlorhydrate de metformine 2 ou 3 fois par jour, administré pendant ou après le repas.

Après 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut améliorer la tolérance gastro-intestinale.

La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, divisée en 3 prises.

Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter l'administration de l'autre médication, puis de débiter le traitement 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 habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou 850 mg, 2 ou 3 fois par jour, et la dose d'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujets âgés

Compte tenu de la diminution éventuelle de la fonction rénale chez le patient 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).

Insuffisance rénale

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple, tous les 3 à 6 mois.

DFG ml/min	Dose journalière totale maximale (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3 000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2 000 mg	Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être passés en revue avant d'envisager l'instauration de la metformine. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.
30-44	1 000 mg	
<30	-	La metformine est contre-indiquée.

Population pédiatrique

En monothérapie et en association avec l'insuline

- Metformax 850 mg peut être utilisé chez les enfants à partir de 10 ans et les adolescents.
- La dose initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine une fois par jour, pendant ou après le repas.

Après 10 à 15 jours, la dose doit être adaptée en fonction des valeurs de glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut améliorer la tolérance gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2000 mg par jour, en 2 ou 3 prises.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique), pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml/min).

- Affections aiguës associées à un risque d'altération de 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 hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

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

Diagnostic

Les patients et/ou leurs soignants 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. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/l) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Les médecins doivent avertir les patients du risque d'acidose lactique et de ses symptômes.

Fonction rénale

Étant donné que la metformine est éliminée par les reins, le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). :

- 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 clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.

La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompu dans des situations pouvant altérer 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, comme 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).

Administration d'un produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une

augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

Interventions chirurgicales

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

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 leur régime hypo-calorique.
- Les analyses biologiques usuelles recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.
- La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie. Cependant, des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux (p.ex. les sulfonyles ou les méglinides).
- La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles taux de vitamine B12 augmente avec la dose, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque pouvant causer une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (par exemple, en cas d'anémie ou de neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance régulière peut être nécessaire chez les patients à risque de carence en vitamine B12. Le traitement par metformine doit être poursuivi tant qu'il est toléré et qu'il n'y a pas de contre-indication, et un traitement correctif approprié doit être prescrit pour traiter la carence en vitamine B12 conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Population pédiatrique

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

Aucun effet de la 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 par la metformine, et particulièrement chez les enfants pré-pubères, une surveillance attentive des effets de la metformine sur ces paramètres est recommandée.

Enfants âgés de 10 à 12 ans

15 enfants seulement, 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 tolérance de la metformine chez ces enfants ne diffèrent pas de l'efficacité et de la tolérance observées chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une attention particulière est recommandée lors de la prescription chez un enfant âgé de 10 à 12 ans.

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

Utilisations concomitantes déconseillées

Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. La prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool sera évitée.

Produits de contraste iodés

La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.4.

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale, pouvant induire une accumulation de metformine et un risque augmenté d'acidose lactique.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Les médicaments possédant une activité hyperglycémiant intrinsèque (comme les glucocorticoïdes (voies systémique et locale) et les sympathomimétiques) :

Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut s'avérer nécessaire, surtout au début du traitement. Si nécessaire, ajuster la posologie de la metformine pendant le traitement par le médicament respectif et jusqu'à son arrêt.

Les médicaments substrats du transporteur de cations organiques 1 et 2 :

La metformine est un substrat des deux transporteurs, OCT1 et OCT2.

L'administration concomitante de la metformine avec

- les inhibiteurs de l'OCT1 (comme le vérapamil) peut réduire l'efficacité de la metformine.
- les inducteurs de l'OCT1 (tels que la rifampicine) peut augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- les inhibiteurs de l'OCT2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et donc entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la metformine.
- les inhibiteurs des OCT1 et OCT2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peut altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

Le taux plasmatique de la metformine (1000 mg deux fois par jour) a augmenté d'un facteur 1,4 et 1,8 chez les sujets présentant un diabète sucré de type 2 lors d'une administration concomitante avec de la ranolazine 500 mg et 1000 mg deux fois par jour respectivement.

Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50% et la C_{max} de 81%.

La prudence est donc de mise, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante à la metformine, car la concentration plasmatique de la metformine peut augmenter. Si nécessaire, un ajustement de la dose de metformine peut être nécessaire car les inhibiteurs / inducteurs des OCT peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une hyperglycémie non contrôlée dans la période périconceptionnelle et pendant la grossesse est associée à un risque accru d'anomalies congénitales, de fausse couche, d'hypertension artérielle gravidique, de pré-éclampsie et de mortalité périnatale. Il est important de maintenir la glycémie à un niveau le plus proche possible de la normale tout au long de la grossesse afin de réduire le risque d'effets indésirables liés à l'hyperglycémie pour la mère et son enfant.

La metformine traverse le placenta avec des taux pouvant atteindre les concentrations maternelles.

Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1000 cas exposés) issues d'une étude de cohorte basée sur un registre et de données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres) n'indiquent aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales ni de la toxicité fœtale/néonatale après une exposition à la metformine dans la période périconceptionnelle et/ou pendant la grossesse.

Les données quant aux effets de la metformine sur les résultats à long terme relatifs au poids des enfants exposés in utero sont limitées et peu concluantes. La metformine ne semble pas affecter le développement moteur et social des enfants exposés pendant la grossesse jusqu'à l'âge de 4 ans, bien que les données sur les résultats à long terme soient limitées.

Lorsqu'elle est cliniquement justifiée, l'utilisation de la metformine peut être envisagée pendant la grossesse et dans la période périconceptionnelle comme traitement d'appoint ou comme alternative à l'insuline.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable de la metformine n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par des mères traitées. Toutefois, étant donné que l'on ne dispose que de données limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par la metformine. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement et le risque potentiel d'effets indésirables pour l'enfant.

Fertilité

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

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

La metformine en monothérapie n'entraîne pas d'hypoglycémie, et n'a donc aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Par contre, en association avec d'autres antidiabétiques (p.ex. les sulfonyles, l'insuline ou les méglitinides), il convient d'attirer l'attention des patients sur les risques de survenue d'hypoglycémie.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent survenir pendant l'utilisation de la metformine. Les fréquences sont définies de la manière suivante:

Très fréquent: $\geq 1/10$

Fréquent: $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent: $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Rare: $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Très rare: $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent:

- Diminution/carence en vitamine B12 (voir rubrique 4.4)

Très rare:

- Acidose lactique (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

Fréquent:

- Modification 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 la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, pendant ou après le repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires

Très rare:

- Notifications isolées d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite, régressant lors de l'arrêt du traitement par 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 récoltées après la mise sur le marché, ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées dans une population pédiatrique limitée âgée de 10 à 16 ans, traitée pendant 1 an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en ce qui concerne leur nature et leur 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de chlorhydrate 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 de l'acide lactique et de la metformine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents réducteurs de la glycémie sanguine, excl. insulines, biguanides

Code ATC : A10BA02

Mécanisme d'action

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. 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 (GLUTs) connus à ce jour.

Effets pharmacodynamiques

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.

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 cholestérol LDL, ainsi que les taux de triglycérides.

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

Efficacité et sécurité clinique

Une étude prospective, randomisée (UKPDS) a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez les adultes souffrant de 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 seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0023$, et par rapport aux groupes traités par une monothérapie de sulfonylurées ou d'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 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 seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p=0,011$), et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie de sulfonyles et d'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 seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p=0,01$).

Le bénéfice clinique n'a pas été démontré lorsque le chlorhydrate de metformine a été utilisé en seconde intention en association avec une sulfonyle.

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

Population pédiatrique

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique limitée, âgée de 10 à 16 ans, traitée pendant 1 an, ont démontré un degré similaire de contrôle glycémique à celui observé chez les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration par voie orale de chlorhydrate de metformine, le T_{max} est de 2,5 heures. 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 de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la 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 microgramme/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 4 microgrammes/ml, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg de chlorhydrate de metformine, 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 de concentration plasmatique. La traduction clinique de ces observations 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 (V_d) est 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'homme.

Elimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, 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 proportionnellement 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 la metformine.

Population pédiatrique

Etude à dose unique: Après une dose unique de chlorhydrate de metformine à 500 mg, le profil pharmacocinétique chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé chez des adultes sains.

Etude à doses répétées: Les données sont réduites à une étude. Après administration de doses répétées de 500 mg de chlorhydrate de metformine deux fois par jour, pendant 7 jours, à des patients pédiatriques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (AUC_{0-t}) ont été réduites de 33 % et 40 %, en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Etant donné que 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 sur la pharmacologie de sécurité, la toxicologie en administration répétée, la génotoxicité, la cancérogénèse et la toxicité sur la fonction de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:
Silice colloïdale anhydre
Povidone
Macrogol 4000
Stéarate de magnésium

Enrobage:
Opadry II 85F29116 clear (contient alcool polyvinyle, macrogol 3350, talc)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Comprimés sous plaquettes.

Emballages de 40 ou 120 comprimés pelliculés et présentation unidose.

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

Menarini Benelux N.V./S.A.

De Kleetlaan 3

B-1831 Machelen

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

Belgique

BE195264

Luxembourg

Numéro d’autorisation de mise sur le marché : 2004068285

Numéros nationaux :

- Metformax 850 mg – 40 comprimés: 0289283
- Metformax 850 mg – 120 comprimés: 0289297
- Metformax 850 mg – 120 comprimés unit dose: 0290396

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

Date de première autorisation : 28 septembre 1998

Date de dernier renouvellement : 14 juin 2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2024

Date d’approbation: 03/2024