
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metformax[®] 1000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 1000 mg de chlorhydrate de metformine correspondant à 780 mg de metformine base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, biconvexe, oblong avec une marque de sécabilité 'snap-tab' d'un côté et un trait de sécabilité de l'autre côté.

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 1000 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 1000 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 au cours ou à la fin des 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.

Chez les patients recevant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2000 à 3000 mg par jour), il est possible de remplacer 2 comprimés pelliculés de chlorhydrate de metformine 500 mg par un comprimé pelliculé de Metformax 1000 mg.

La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3000 mg 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 1000 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.

Note sur la divisibilité

Grâce à leur forme ‘snap-tab’, les comprimés pelliculés peuvent être divisés par deux méthodes : à l’instar d’autres comprimés, à l’aide des deux mains, ou en plaçant le comprimé avec l’encoche la plus large posée sur une surface dure et plane, puis en appliquant une simple pression du pouce.

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), précoma 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 pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (en particulier maladie aiguë ou aggravation d’une maladie chronique) telle que:
 - décompensation cardiaque
 - 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, 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.

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée :

Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue telle que le syndrome d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant conduire à une aggravation de la maladie.

En cas de signes et symptômes évocateurs du syndrome MELAS ou du MIDD après la prise de metformine, un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement et l'interruption immédiate du traitement par la metformine doit être considérée.

Fonction rénale

Étant donné que la metformine est éliminée par le rein, 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).

Fonction cardiaque

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée moyennant une surveillance régulière des fonctions cardiaque et rénale.

La metformine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable (voir rubrique 4.3).

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 hypocalorique.
- 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 type 2 doit être confirmé avant d'instaurer le traitement par la metformine.

On n'a pas observé d'effet sur la croissance et la puberté lors des études cliniques contrôlées pendant un an, mais aucune donnée à long terme n'existe en ce qui concerne ces points spécifiques. Dès lors, un suivi soigneux est recommandé en ce qui concerne l'effet de la metformine sur ces paramètres chez les enfants traités par la metformine, notamment chez les patients prépubères.

Enfants âgés de 10 à 12 ans

15 enfants seulement, âgés de 10 à 12 ans, ont été inclus dans les études cliniques contrôlées réalisées chez des enfants et des adolescents. Bien que la sécurité et l'efficacité de la metformine chez ces enfants ne diffèrent pas par rapport aux enfants plus âgés et aux adolescents, une prudence particulière s'impose lorsqu'on prescrit ce médicament à des enfants 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.

Transporteurs de cations organiques (OCT):

La metformine est un substrat des transporteurs OCT1 et OCT2.

L'administration concomitante de metformine avec

- des inhibiteurs du transporteur OCT1 (p. ex. vérapamil) peut diminuer l'efficacité de la metformine.
- des inducteurs du transporteur OCT1 (p. ex. rifampicine) peut augmenter l'absorption gastrointestinale et l'efficacité de la metformine.
- des inhibiteurs du transporteur OCT2 (p. ex. cimétidine, dolutégravir, ranolazine, triméthoprime, vandétanib, isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et donc mener à une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.
- des inhibiteurs des transporteurs OCT1 et OCT2 (p. ex. crizotinib, olaparib) peut modifier l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc de rigueur lorsqu'on associe ces médicaments à la metformine, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car les concentrations plasmatiques de metformine peuvent augmenter. Si nécessaire, un ajustement de la dose de metformine peut être envisagé car les inhibiteurs/inducteurs des OCT peuvent modifier l'efficacité de la metformine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le diabète non contrôlé pendant la grossesse (diabète gestationnel ou permanent) est associé à un risque accru d'anomalies congénitales et de mortalité périnatale.

Des données limitées concernant l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte ne révèlent pas de risque accru d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal. Lorsqu'une grossesse est envisagée ou pendant la grossesse, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par la metformine, mais d'utiliser l'insuline pour maintenir des valeurs glycémiques les plus normales possible, afin de minimiser le risque de malformations fœtales.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet 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 la 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, telle 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

8

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents réducteurs de la glycémie sanguine, excl. insulines, biguanides,
Code ATC : A10BA02

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiant sur l'hyperglycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent 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 réduit la production hépatique de glucose.

La metformine favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose, en partie en augmentant l'action de l'insuline.

La metformine modifie 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 peut améliorer le profil lipidique des individus présentant une hyperlipidémie.

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

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).

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/1000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 événements/1000 années-patients), $p = 0,0023$, et par rapport aux groupes traités par une monothérapie de sulfonurées ou d'insuline (40,1 événements/1000 années-patients), $p = 0,0034$.
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète: chlorhydrate de 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: chlorhydrate de 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 de sulfonurées et d'insuline 18,9 événements/1000 années-patients ($p = 0,021$);
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde: chlorhydrate de metformine 11 événements/1000 années-patients, régime seul 18 événements/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 sulfonylurée. 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.

Élimination

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 avec une 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 de 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 patients pédiatriques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (AUC_{0-t}) ont été réduites respectivement 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 de sécurité, pharmacologie, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et de toxicité reproductive n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Hypromellose

Povidone K25

Stéarate de magnésium (Ph. Eur.) (végétal)

Pelliculage:

Hypromellose

Macrogol 6000

Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes de PVC/aluminium.

Emballages de 10, 30, 60, 90 ou 120 comprimés pelliculés.

Emballages hospitaliers de 600 (20 x 30) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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
BE273691

Luxembourg

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2005100011

Numéros nationaux :

- Metformax 1000 mg 30 comprimés pelliculés: 0409901
- Metformax 1000 mg 60 comprimés pelliculés: 0409915
- Metformax 1000 mg 90 comprimés pelliculés: 0409929
- Metformax 1000 mg 120 comprimés pelliculés: 0409932
- Metformax 1000 mg 20 x 30 comprimés pelliculés: 0409946

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

Date de première autorisation : 06 juin 2005

Date de dernier renouvellement : 01 août 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2025

Date d'approbation du texte : 05/2025