

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Metformin EG 500 mg comprimés pelliculés
Metformin EG 850 mg comprimés pelliculés
Metformin EG 1 000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Metformin EG 500 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé contient 500 mg de chlorhydrate de metformine, ce qui correspond à 390 mg de metformine base.

Metformin EG 850 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine, ce qui correspond à 663 mg de metformine base.

Metformin EG 1 000 mg comprimés pelliculés

Un comprimé pelliculé contient 1 000 mg de chlorhydrate de metformine, ce qui correspond à 780 mg de metformine base.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Metformin EG 500 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, portant l'inscription en creux « 001 » sur une face et « 500 » sur l'autre face. La dimension approximative des comprimés est de 11 mm de diamètre et de 6 mm d'épaisseur.

Metformin EG 850 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, portant l'inscription en creux « 002 » sur une face et « 850 » sur l'autre face. La dimension approximative des comprimés est de 13 mm de diamètre et de 7 mm d'épaisseur.

Metformin EG 1 000 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, portant l'inscription en creux « 003 » sur une face et « 1 000 » sur l'autre face et dotée d'une barre de cassure sur les deux faces. Le comprimé peut être divisé en doses égales. La dimension approximative des comprimés est de 19 mm de longueur et de 10 mm de largeur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2, particulièrement chez les patients en surpoids, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne sont pas suffisants pour réguler correctement la glycémie.

- Chez les adultes, Metformin EG 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, Metformin EG peut être utilisé en monothérapie ou en association avec de l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été démontrée chez des patients adultes

diabétiques de type 2 en surpoids traités par le chlorhydrate de metformine en première intention, après l'échec du régime alimentaire (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes ayant une fonction rénale 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.

Metformin EG 1 000 mg comprimés pelliculés

Chez les patients recevant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2 à 3 grammes par jour), il est possible de remplacer deux comprimés pelliculés de 500 mg par un comprimé pelliculé de 1 000 mg.

La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, à répartir 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, à raison de 2 ou 3 fois par jour, et la dose d'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Patients âgés

Compte tenu du risque de diminution de la fonction rénale chez les patients âgés, la posologie 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 instauration 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 davantage 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 initiale 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

- Metformin EG peut être utilisé chez les enfants à partir de 10 ans et chez 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 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 2 g par jour, à répartir en 2 ou 3 prises.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la metformine 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 susceptible d'entraîner une hypoxie tissulaire (en particulier maladie aiguë ou aggravation d'une maladie chronique) telle que : insuffisance cardiaque décompensée, 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 ou 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).

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.

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, le traitement par la metformine doit être interrompu immédiatement et un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement.

Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et 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 temporairement interrompue en présence de situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Fonction cardiaque

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont exposés à un risque plus élevé d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque chronique stable, la metformine peut être utilisée moyennant une surveillance régulière des fonctions cardiaque et rénale.

En revanche, la metformine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aiguë 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.

Chirurgie

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

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 n'a été détecté sur la croissance et la puberté 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 prépubères, une surveillance attentive des effets de la metformine sur ces paramètres est recommandée.

Enfants âgés de 10 à 12 ans

Seuls 15 sujets 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 différaient 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.

Autres précautions

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition équilibrée des glucides au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

Les analyses biologiques usuelles recommandées pour la surveillance du diabète doivent être

effectuées régulièrement.

La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles taux de vitamine B12 augmente avec l'augmentation de la dose de metformine, avec la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour induire 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. Un contrôle périodique de la vitamine B12 pourrait être nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque pour une carence en vitamine B12. Le traitement par metformine doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est toléré et qu'il n'y a pas de contre-indication, et un traitement correctif approprié de la carence en vitamine B12 doit être mis en place conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie. Cependant, la prudence est de rigueur lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux (p. ex. les sulfamides hypoglycémifiants ou les méglitinides).

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

La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimal de 48 heures, 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 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'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 tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire

Les médicaments possédant une activité hyperglycémifiante intrinsèque (p.ex. 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 de OCT1 (comme le vérapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine
- des inducteurs de OCT1 (tels que la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine
- des inhibiteurs de OCT2 (tels que la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de la metformine
- des inhibiteurs de OCT1 et OCT2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine

La prudence est donc de mise, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la metformine, 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 altérer l'efficacité de la metformine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'hyperglycémie non contrôlée au cours de la phase périconceptionnelle et pendant la grossesse est associée à un risque accru d'anomalies congénitales, de perte de grossesse, d'hypertension induite par la grossesse, de pré-éclampsie et de mortalité périnatale. Il est important de maintenir une glycémie aussi proche de la normale que possible 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 la barrière placentaire à des concentrations pouvant être aussi élevées que les concentrations maternelles.

Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1 000 grossesses) provenant d'une étude de cohorte basée sur un registre et de données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres) n'indiquent pas de risque accru d'anomalies congénitales ni de toxicité pour le fœtus ou le nouveau-né après une exposition à la metformine durant la phase périconceptionnelle et/ou pendant la grossesse.

Les preuves de l'effet de la metformine sur le poids à long terme des enfants exposés *in utero* sont limitées et peu concluantes. Bien que les données sur les résultats à long terme soient limitées, la metformine ne semble pas affecter le développement moteur et social jusqu'à l'âge de 4 ans chez les enfants exposés pendant la grossesse.

En cas de nécessité clinique, l'utilisation de la metformine peut être envisagée pendant la grossesse et la phase périconceptionnelle, en complément ou en alternative à l'insuline.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. 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 la nécessité éventuelle d'interrompre 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 altérée par la metformine administrée à des doses élevées de 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme sur la base de la surface corporelle.

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

La monothérapie par metformine ne provoque pas d'hypoglycémie et n'a donc aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Les patients doivent toutefois être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (p.ex. sulfonylurées, l'insuline ou méglitinides).

4.8. Effets indésirables

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

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par la metformine. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent : > 1/10 ; fréquent \geq 1/100, < 1/10 ; peu fréquent \geq 1/1 000, < 1/100 ; rare \geq 1/10 000, < 1 000 ; très rare < 10 000.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent

- diminution ou 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, tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleur abdominale 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 doses quotidiennes pendant ou après les repas. Une augmentation progressive des doses peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale

Affections hépatobiliaires

Très rare

- Notifications isolées d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite, disparaissant à l'arrêt du traitement par metformine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare

- réactions cutanées telles qu'érythème, prurit, urticaire

Population pédiatrique

Selon les données publiées et les données disponibles depuis la mise sur le marché, et dans le cadre d'études cliniques contrôlées ayant porté sur le traitement pendant un an de sujets âgés de 10 à 16 ans, les effets indésirables observés dans ce segment de la population pédiatrique étaient de nature et de sévérité similaires à celles signalées chez les adultes.

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:

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

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été observé à des doses de chlorhydrate de metformine allant jusqu'à 85 g ; toutefois, l'acidose lactique est survenue dans ces conditions. Un surdosage important de metformine ou la présence de facteurs de risque concomitants peuvent provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents hypoglycémifiants. Biguanides ; code ATC : A10BA02

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide doté d'effets antihyperglycémifiants, qui réduit à la fois l'hyperglycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque dès lors pas d'hypoglycémie.

La metformine réduit l'hyperinsulinémie basale et, en association avec l'insuline, réduit les besoins en insuline.

La metformine exerce son effet antihyperglycémifiant via plusieurs mécanismes :

La metformine réduit la production hépatique de glucose ;

La metformine facilite l'absorption et l'utilisation du glucose périphérique, en partie en augmentant l'action de l'insuline.

La metformine modifie le renouvellement du glucose dans l'intestin par les mécanismes suivants : L'absorption à partir de la circulation est augmentée et l'absorption à partir de l'alimentation est diminuée. D'autres mécanismes attribués à l'intestin comprennent une augmentation de la libération de glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et une diminution de la résorption des acides biliaires. La metformine modifie le microbiome intestinal.

La metformine peut améliorer le profil lipidique chez les personnes hyperlipidémiques.

Dans les études cliniques, la metformine a été associée soit à un poids corporel stable, soit à une perte de poids modeste.

La metformine est un activateur de l'adénosine monophosphate-protéine-kinase (AMPK) et augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs de glucose membranaires (GLUTs).

Efficacité clinique

L'étude UKPDS, prospective et randomisée, a établi 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 les patients en surpoids traités par metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toutes les complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements/1 000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 événements/1 000 années-patients), $p=0,0023$, et par rapport aux groupes combinés traités par une monothérapie de sulfamides hypoglycémifiants ou d'insuline (40,1 événements/1 000 années-patients), $p = 0,0034$;
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine

7,5 événements/1 000 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/1 000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements/1 000 années-patients ($p = 0,011$), et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie de sulfamides hypoglycémisants et d'insuline 18,9 événements/1 000 années-patients ($p = 0,021$) ;
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements/1 000 années-patients, régime seul 18 événements/1 000 années-patients ($p = 0,01$).

Le bénéfice en termes de résultats cliniques n'a pas été démontré lorsque la metformine a été utilisée en traitement de seconde ligne en association avec un sulfamide hypoglycémiant.

Dans le diabète de type 1, l'association de metformine et d'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 chez une population pédiatrique limitée, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont démontré un degré similaire de contrôle glycémique à celui observé chez les adultes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Après administration par voie orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. On suppose 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 en 24 à 48 heures et sont généralement inférieures à 1 microgramme/ml. Dans les essais cliniques contrôlés, les taux plasmatiques maximums de metformine (C_{max}) ne dépassaient pas 5 microgrammes/ml, même aux doses les plus élevées.

La prise de nourriture retarde légèrement l'absorption de la metformine et en diminue l'ampleur. Après administration orale d'un comprimé de 850 mg, il a été observé une diminution des concentrations plasmatiques maximales de 40 %, une diminution de 25 % de l'ASC (aire sous la courbe), et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre concentrations plasmatiques maximales. La signification clinique de ces observations reste inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Le chlorhydrate de metformine pénètre dans les érythrocytes. Le pic sanguin est plus faible que le pic plasmatique, mais apparaît à peu près au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution moyen (V_d) oscille entre 63 et 276 l.

Biotransformation

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

Élimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/min, ce qui indique une

élimination par filtration glomérulaire et 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. Il en résulte un allongement de la demi-vie d'élimination, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

Caractéristiques dans des groupes spécifiques de patients

Insuffisance rénale

Compte tenu des données limitées disponibles chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée, il n'est pas possible d'estimer de façon fiable l'exposition systémique à la metformine dans ce sous-groupe de sujets, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. L'adaptation posologique s'effectuera donc sur la base de critères de d'efficacité et de sécurité cliniques (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Étude à dose unique : Après l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, le profil pharmacocinétique observé chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé chez des adultes en bonne santé.

Étude à doses multiples : Les données ne proviennent que d'une seule étude. Après administration de doses répétées de 500 mg de chlorhydrate de metformine deux fois par jour et pendant 7 jours à des patients pédiatriques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (ASC_{0-t}) ont été réduites de respectivement 33 % et 40 %, en comparaison avec des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Toutefois, étant donné que l'adaptation de la posologie s'opère sur base individuelle en fonction du contrôle glycémique, cette constatation ne présente qu'un intérêt clinique limité.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie, 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

Stéarate de magnésium
Povidone (E1201)

Enrobage :

Hypromellose 2910 (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Flacons en PEHD : Après la première ouverture, la bouteille peut être utilisée pendant 90 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Metformin EG 500 mg comprimés pelliculés

Plaquette (PVC/AL) de 18, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 120 et 180 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD munis de polypropylène et d'une fermeture de sécurité enfant, avec capuchon blanc opaque, capuchon interne et opercule translucides, contenant 100 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD avec bouchon à vis en polypropylène, bouchon blanc opaque, bouchon intérieur translucide et liner contenant 500 comprimés pelliculés.

Metformin EG 850 mg comprimés pelliculés

Plaquette (PVC/AL) de 18, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120 et 180 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD munis de polypropylène et d'une fermeture de sécurité enfant, avec capuchon blanc opaque, capuchon interne et opercule translucides, contenant 100 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD avec bouchon à vis en polypropylène, bouchon blanc opaque, bouchon intérieur translucide et liner contenant 500 comprimés pelliculés.

Metformin EG 1000 mg comprimés pelliculés

Plaquette (PVC/AL) de 18, 30, 50, 60, 90, 120, 180 et 1500 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD munis de polypropylène et d'une fermeture de sécurité enfant, avec capuchon blanc opaque, capuchon interne et opercule translucides, contenant 100 comprimés pelliculés.

Flacons en PEHD avec bouchon à vis en polypropylène, bouchon blanc opaque, bouchon intérieur translucide et liner contenant 500 comprimés pelliculés.

Les conditionnements de 500 comprimés (en flacons HDPE) et de 1500 comprimés (en plaquettes thermoformées) sont destinés à la distribution hospitalière et à la distribution de doses/rouleaux médicaux uniquement.

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

EG (Eurogenerics) SA

Heizel Esplanade b22

B-1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Metformin EG 500 mg filmomhulde tabletten: BE: BE661473 / LU: 2023070164

Metformin EG 500 mg filmomhulde tabletten: BE: BE661474 / LU: 2023070164

Metformin EG 850 mg filmomhulde tabletten: BE: BE661475 / LU: 2023070165

Metformin EG 850 mg filmomhulde tabletten: BE: BE661476 / LU: 2023070165

Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten: BE: BE661477 / LU: 2023070166

Metformin EG 1 000 mg filmomhulde tabletten: BE: BE661478 / LU: 2023070166

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

Date de première autorisation : 23/05/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 03/2025.

Date d'approbation du texte : 05/2025.