

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Metformin Denk 500
Metformin Denk 850
Metformin Denk 1000

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : metformine

Metformin Denk 500

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

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 7.04 mg de lactose monohydrate.

Metformin Denk 850

Chaque comprimé pelliculé contient 850 mg de chlorhydrate de metformine équivalent à 662,8 mg metformine.

Metformin Denk 1000

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Metformin Denk 500

Comprimé pelliculé, blanc, rond et biconvexe, sans biseau.

Metformin Denk 850

Comprimé pelliculé, blanc, oblong, avec barre de sécabilité profonde sur une face et un trait sur l'autre face.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Metformin Denk 1000

Comprimé pelliculé, blanc, oblong, avec barre de sécabilité profonde sur une face et un trait sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- Chez les adultes, la metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Chez les enfants de plus de 10 ans et les adolescents, la metformine peut être utilisée en monothérapie ou en association avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la 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 ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux

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

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

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

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

En association avec l'insuline

La 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 de 850 mg 2 à 3 fois par jour, et la posologie de l'insuline sera adaptée en fonction de la glycémie.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

Le 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 ou 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60-89	3000 mg	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	2000 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	1000 mg	

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 le système national de déclaration.

4.9. Surdosage

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été observé, même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien qu'une acidose lactique soit survenue dans de telles 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 consiste à éliminer les lactates et la metformine par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Hypoglycémifiants. Biguanides;
Code ATC : A10BA02

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémifiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par le biais de trois mécanismes:

- En réduisant la production hépatique de glucose, via l'inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.
- Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, ce qui améliore la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- En retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogènesynthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUTs) connus à ce jour.

Effets pharmacodynamiques

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

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

Efficacité clinique

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

L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la 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 metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), $p=0,0023$, et par rapport

à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et 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 pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 12,7 événements pour 1000 années-patients, $p=0,017$.
- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime alimentaire seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiants et insuline 18,9 événements pour 1000 années-patients ($p=0,021$).
- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1000 années-patients, régime alimentaire seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p=0,01$).

Le bénéfice en termes de résultat clinique n'a pas été démontré pour la metformine utilisée en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant.

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

Population pédiatrique

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique limitée, âgée de 10 à 16 ans, traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée 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 (C_{max}) est atteinte en environ 2,5 heures (t_{max}). La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est d'environ de 50 à 60% chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces était 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 metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/mL}$. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas dépassé 5 $\mu\text{g/mL}$, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé de 850 mg, on a observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40%, une diminution de 25% de l'AUC (aire sous la courbe) et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La signification clinique de ces paramètres reste inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se répartit dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

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 de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit donc à un allongement de la demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

Caractéristiques des groupes de patients particuliers

Insuffisance rénale

Les données disponibles chez les sujets souffrant d'une insuffisance rénale modérée étant rares, aucune estimation fiable de l'exposition systémique à la metformine n'a pu être réalisée dans ce sous-groupe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Par conséquent, l'adaptation posologique devra être effectuée en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Etude à dose unique: après une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, le profil pharmacocinétique chez les enfants 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 deux fois par jour pendant 7 jours à des enfants et des adolescents, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (AUC_{0-t}) ont été réduites d'environ 33% et 40% respectivement en comparaison à des adultes diabétiques ayant reçu des doses répétées de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. Étant 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 pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Metformin Denk 500

Noyau du comprimé: povidone K30, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé: hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane, macrogol 4000, talc

Metformin Denk 850 / Metformin Denk 1000

Noyau du comprimé: hypromellose, povidone K25, stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé: hypromellose, macrogol 6000, dioxyde de titane

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation