

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 13/04/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METFORMINE BIOGARAN 1000 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de metformine.....	1000 mg
Sous forme de metformine base.....	780 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

- Chez l'adulte, METFORMINE BIOGARAN 1000 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent, METFORMINE BIOGARAN 1000 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé 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

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux :

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 2 ou 3 fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas.
- Au bout de 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.
- Chez les patients prenant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2 à 3 g/jour), il est possible de remplacer deux comprimés de METFORMINE BGR 500 mg par 1 comprimé de METFORMINE BIOGARAN 1000 mg. 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 le traitement précédent 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 associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique.

La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour, et la dose d'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 metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

La metformine peut être utilisée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée de stade 3a (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 59 mL/min ou débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 45 et 59 mL/min/1,73 m²) uniquement en l'absence d'autres conditions pouvant augmenter le risque d'acidose lactique et avec les ajustements posologiques suivants : la posologie initiale est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine 1 fois par jour. La posologie maximale est de 1000 mg par jour, en 2 prises distinctes. La fonction rénale doit être étroitement surveillée (tous les 3 à 6 mois).

Si la clairance de la créatinine devient inférieure à 45 mL/min ou le DFGe inférieur à 45 mL/min/ 1,73 m², la metformine doit être immédiatement interrompue.

Population pédiatrique

En monothérapie ou en association avec l'insuline :

- METFORMINE BIOGARAN 1000 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent.
- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine 1 fois par jour, administrée au cours ou à la fin des repas.

Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée 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 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- Insuffisance rénale modérée (stade 3b) à sévère ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 45mL/min ou DFGe < 45 mL/min/1,73 m²).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que: déshydratation, infection grave, choc.
- Maladie (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée) pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que: insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave (taux de mortalité élevé en l'absence de traitement précoce) qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale ou d'une altération aiguë de la fonction rénale. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple en cas de déshydratation (diarrhées ou vomissements sévères), ou 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). Dans les cas d'affections aiguës énumérées, la metformine doit être temporairement interrompue. D'autres facteurs de risque associés doivent être pris en compte pour éviter l'acidose lactique, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute condition associée à une hypoxie (telle que : insuffisance cardiaque en décompensation, infarctus aigu du myocarde) (voir également rubrique 4.3). Le risque d'acidose lactique doit être pris en compte en cas de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires, des troubles digestifs de type douleurs abdominales et une asthénie sévère.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avertir immédiatement leur médecin en cas de survenue de ces signes, en particulier si les patients toléraient bien la metformine auparavant. La metformine doit être interrompue, au moins temporairement, jusqu'à ce que la situation soit clarifiée. Une réintroduction de la metformine devra alors être discutée en tenant compte du rapport bénéfice/risque au cas par cas ainsi que de la fonction rénale.

Diagnostic

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, des taux plasmatiques de lactates supérieurs à 5 mmol/L, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. En cas d'acidose lactique, le patient doit être immédiatement hospitalisé (voir rubrique 4.9).

Le médecin doit informer le patient du risque et des symptômes d'acidose lactique.

Fonction rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la clairance de la créatinine (qui peut être estimée à partir des taux sériques de créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault) ou le DFG_e doivent être mesurés avant la mise en place du traitement, et contrôlés ensuite régulièrement:

- 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 ayant une clairance de la créatinine < 45 mL/min ou un DFG_e < 45 mL/min/1,73 m² (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 en cas de déshydratation ou 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).

Dans ces cas, il est également recommandé de contrôler la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par metformine.

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 si un contrôle régulier de la fonction cardiaque et rénale est réalisé.

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

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. Cela peut induire une accumulation de metformine et augmenter le risque d'acidose lactique.

Chez les patients ayant un DFG_e > 60 mL/min/1,73 m², la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen pour n'être réintroduite qu'après un délai d'au moins 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale ne s'est pas dégradée (voir rubrique 4.5).

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (DFG_e compris entre 45 et 60 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'administration de produits de contraste iodés pour n'être réintroduite qu'après un délai d'au moins 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale ne

s'est pas dégradée (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale

La metformine doit être interrompue 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 heures après l'intervention ou la reprise de l'alimentation par voie orale, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Population pédiatrique

Le diagnostic d'un diabète de type 2 doit être confirmé avant d'initier 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, 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

Seulement 15 sujets âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées menées chez l'enfant et l'adolescent. Bien que l'efficacité et la tolérance de la metformine chez ces enfants ne différaient pas de l'efficacité et de la tolérance chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une attention particulière est recommandée lors de la prescription chez un enfant de 10 à 12 ans.

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 poursuivre le régime alimentaire hypocalorique.

Les analyses biologiques recommandées pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.

La metformine administrée seule ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'elle est utilisée en association avec l'insuline ou avec d'autres antidiabétiques oraux (comme les sulfamides hypoglycémisants ou les méglitinides).

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

Associations déconseillées

- Alcool

L'intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque majoré d'acidose lactique, en particulier en cas de jeûne ou dénutrition, insuffisance hépatique.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

- Produits de contraste iodés:

Survenue éventuelle d'une insuffisance rénale, liée à l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, pouvant entraîner une accumulation de metformine et exposer à un risque augmenté d'acidose lactique

Chez les patients ayant un DFG_e > 60 mL/min/1,73 m², la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite qu'après un délai d'au moins 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale ne s'est pas dégradée (voir rubrique 4.4).

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (DFG_e compris entre 45 et 60 mL/min/1,73 m²), la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'administration de produits de contraste iodés pour n'être réintroduite qu'après un délai d'au moins 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale ne s'est pas dégradée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- Médicaments avec une activité hyperglycémique intrinsèque (par ex, les glucocorticoïdes (en utilisation locale ou par voie systémique) et les sympathomimétiques)

Il peut être nécessaire de contrôler plus fréquemment la glycémie, spécialement au début du traitement. Ajuster si nécessaire la dose de metformine au cours du traitement en fonction du médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.

- Les diurétiques et plus spécialement les diurétiques de l'anse

Ils peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

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 une glycémie aussi proche de la normale que possible, afin de réduire les risques de malformations fœtales.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaité. Cependant, les données disponibles étant limitées, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision de poursuivre ou non l'allaitement doit être prise en tenant compte des bénéfices de l'allaitement et du risque potentiel d'effets indésirables pour l'enfant.

Fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration de doses de metformine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme rapportée à 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 pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, il convient d'attirer l'attention du patient sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (comme les sulfamides hypoglycémisants, l'insuline, les méglitinides).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement sont les suivants: nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé de fractionner la dose de metformine en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par la metformine. La fréquence est définie de la manière suivante: très fréquent: $\geq 1/10$; fréquent: $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rare: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; très rare: $< 1/10\ 000$.

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

Très rare : acidose lactique (voir rubrique 4.4)

Diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec une réduction des taux sériques lors d'un traitement de longue durée par la metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente

une anémie mégalo-blastique.

Affections du système nerveux

Fréquent : perturbation 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, au cours ou à la fin des repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires

Très rare : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire.

Population pédiatrique

Dans les données publiées et post-marketing ainsi que dans les études cliniques menées dans une population pédiatrique d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, les effets indésirables rapportés étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes en termes de nature et de 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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Il n'a pas été observé d'hypoglycémie même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien que dans de telles conditions, une acidose lactique soit survenue. 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 des lactates et de la metformine par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIDIABETIQUES ORAUX, BIGUANIDES, code ATC : A10BA02.

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiques, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et, par conséquent, ne provoque pas d'hypoglycémie. La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- En réduisant la production hépatique de glucose, en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse.
- Au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- Enfin, 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

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

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 LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides.

Efficacité et sécurité 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 seul (43,3 événements pour 1000 années-patients), $p = 0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes 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 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 seul 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes 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 seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,01$).

Lorsque la metformine a été utilisée en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant, le bénéfice clinique n'a pas été démontré.

Dans le diabète de type 1, l'association de la 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 d'effectif limité, âgée de 10 à 16 ans et traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez l'adulte.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte en 2,5 heures (t_{max}) environ.

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine de 500 mg ou de 850 mg est environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après 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 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé à 850 mg, 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 des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres

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 (Vd) 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 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 à 500 mg, le profil pharmacocinétique chez l'enfant 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 2 fois par jour pendant 14 jours. Comme 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 de toxicité reproductive, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Povidone K30, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Talc, hypromellose, povidone K25, dioxyde de titane (E171), acide stéarique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 50, 60 ou 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 397 183 3 0 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 575 895 4 7 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 397 185 6 9 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 397 186 2 0 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.