

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 13/04/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de metformine..... 850 mg
Sous forme de metformine base..... 622,90 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 BGR 850 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 BGR 850 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. 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 BGR 850 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 < 45 mL/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 hypoglycémifiants 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 hypoglycémifiants, 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 mégaloblastique.

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 antihyperglycémiant, 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 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 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 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 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 $\mu\text{g/ml}$. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 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 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 (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 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

10, 30, 50, 60, 90, 100 ou 300 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 397 177 3 9 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 397 179 6 8 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 575 893 1 8 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 397 180 4 0 : 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 397 181 0 1 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 397 182 7 9 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 575 894 8 6 : 300 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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.

NOTICE

ANSM - Mis à jour le : 13/04/2017

Dénomination du médicament

METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé
Chlorhydrate de metformine

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : A10BA02

METFORMINE BGR contient de la metformine. C'est un médicament utilisé pour traiter le diabète. Il appartient à la classe de médicaments appelés les biguanides.

L'insuline est une hormone produite par le pancréas et permettant à votre corps de récupérer le glucose (sucre) qui est dans le sang. Votre corps utilise le glucose pour produire de l'énergie ou le stocke pour l'utiliser plus tard.

Lorsque vous avez du diabète, votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou votre corps n'est pas capable d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit. Ceci aboutit à un taux de glucose élevé dans votre sang. METFORMINE BGR aide à faire baisser votre taux de glucose sanguin jusqu'à un niveau aussi normal que possible.

Si vous êtes un adulte en surpoids, la prise de METFORMINE BGR à long terme permet également d'aider à limiter les risques de complications associées au diabète. METFORMINE BGR est associé à une stabilité pondérale ou une modeste perte de poids.

METFORMINE BGR est utilisé pour traiter le diabète de type 2 (aussi appelé « diabète non insulino-dépendant ») lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique seuls n'ont pas suffi à contrôler le taux de glucose sanguin. Il est particulièrement utilisé chez les patients en surpoids.

Les patients adultes pourront prendre METFORMINE BGR seul ou avec d'autres médicaments contre le diabète (des médicaments à avaler ou de l'insuline).

Les enfants de 10 ans et plus et les adolescents pourront prendre METFORMINE BGR seul ou avec l'insuline.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé ?

Ne prenez jamais METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé :

- Si vous êtes allergique à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux (débit de filtration glomérulaire inférieur à 45 mL/min).
- Si vous avez un diabète non contrôlé, s'accompagnant par exemple d'une hyperglycémie sévère (taux de sucre trop élevé dans le sang), de nausées, de vomissements, d'une déshydratation, d'une perte de poids rapide ou d'une acidocétose. L'acidocétose est une affection qui consiste en une accumulation dans le sang de substances appelées « corps cétoniques » et qui peut provoquer un précoma diabétique. Les symptômes sont plus particulièrement une douleur à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une envie de dormir ou une haleine ayant une odeur fruitée inhabituelle.
- Si vous avez perdu trop d'eau (déshydratation), par exemple suite à une diarrhée persistante ou sévère, ou si vous avez vomi plusieurs fois d'affilée. La déshydratation peut entraîner des problèmes de reins qui peuvent vous mettre en danger d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions d'emploi » ci-dessous).
- Si vous avez une infection grave, par exemple une infection des poumons ou des bronches, ou une infection des reins. Des infections sévères peuvent entraîner des problèmes de reins qui peuvent vous mettre en danger d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions d'emploi » ci-dessous).
- Si vous prenez un traitement contre l'insuffisance cardiaque aiguë ou si vous avez récemment eu une crise cardiaque, si vous souffrez de graves problèmes de circulation sanguine (tel un choc) ou si vous avez des difficultés respiratoires. Ceci peut entraîner un manque d'apport en oxygène des tissus, qui peut vous mettre en danger d'acidose lactique (voir « Mises en garde et précautions d'emploi » ci-dessous).
- Si vous consommez beaucoup d'alcool.

Veillez à demander conseil à votre médecin si :

- vous devez passer un examen radiographique ou un scanner qui pourrait nécessiter l'injection d'un produit de contraste à base d'iode dans votre circulation sanguine.
- vous devez subir une intervention chirurgicale majeure.

Vous devez arrêter de prendre METFORMINE BGR un certain temps avant et après de tels examens ou interventions chirurgicales. Votre médecin décidera si vous avez besoin ou non d'un traitement de remplacement pendant cette période. Il est important que vous suiviez précisément les instructions de votre médecin.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé.

Veillez noter le risque particulier suivant d'acidose lactique

METFORMINE BGR peut provoquer une complication très rare mais très grave appelée acidose lactique, en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique est également accru en cas de diabète non contrôlé, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de perte de liquides organiques (déshydratation) liée à de fortes diarrhées ou à des vomissements, de problèmes hépatiques et d'affections médicales dans lesquelles une partie du corps est privée d'oxygène (telles que les maladies cardiaques aiguës graves).

Il est important de respecter la prise de votre traitement, des règles diététiques et la pratique d'un exercice physique régulier car cela peut réduire le risque d'acidose lactique.

L'acidose lactique peut apparaître de manière subtile et les symptômes être non spécifiques comme des vomissements, des maux de ventre (douleurs abdominales) avec crampes musculaires, une sensation de mal-être général avec une fatigue intense et des difficultés à respirer. Parmi les autres symptômes, on peut noter une baisse de la température corporelle et du rythme cardiaque. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez consulter immédiatement un médecin car l'acidose lactique peut conduire à un

coma. Arrêtez tout de suite de prendre METFORMINE BGR et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.

METFORMINE BGR à lui seul ne provoque pas d'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang trop faible). Cependant, si vous prenez METFORMINE BGR en même temps que d'autres médicaments pour traiter le diabète qui peuvent engendrer une hypoglycémie (comme les sulfamides hypoglycémifiants, l'insuline, les méglitinides), il y a un risque d'hypoglycémie. Si vous ressentez des symptômes d'hypoglycémie, tels que des faiblesses, des vertiges, une augmentation de la transpiration, des battements de cœur rapides, des troubles de la vision ou des difficultés à vous concentrer, boire ou manger quelque chose contenant du sucre devrait vous aider à vous sentir mieux.

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous devez recevoir une injection de produit de contraste à base d'iode dans votre circulation sanguine, par exemple pour un examen radiographique ou un scanner, vous devrez arrêter de prendre METFORMINE BGR un certain temps avant l'examen et au moins 48 heures après l'examen (voir « Veillez à demander conseil à votre médecin » ci-dessus).

Prévenez votre médecin si vous prenez METFORMINE BGR en même temps que l'un des médicaments suivants. Il pourra alors être nécessaire de contrôler plus souvent votre glycémie ou d'ajuster la dose de METFORMINE BGR :

- Diurétiques (utilisés pour éliminer une partie de l'eau de l'organisme en augmentant la production d'urine).
- Agonistes des récepteurs bêta-2-adrénérgiques comme le salbutamol ou la terbutaline (utilisés pour traiter l'asthme).
- Corticostéroïdes (utilisés pour traiter diverses affections, notamment des inflammations sévères de la peau ou l'asthme).
- Autres médicaments utilisés pour traiter le diabète.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament.

METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé avec de l'alcool

Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez ce médicament. L'alcool peut augmenter les risques d'acidose lactique, particulièrement si votre foie est défaillant ou si vous êtes en sous-nutrition. Ceci s'applique également aux médicaments contenant de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Pendant la grossesse, vous avez besoin d'insuline pour traiter votre diabète. Informez votre médecin si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de l'être, afin qu'il/elle puisse modifier votre traitement.

Ce médicament n'est pas recommandé si vous allaitez votre enfant ou si vous avez l'intention de le faire.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

METFORMINE BGR à lui seul ne provoque pas d'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang trop faible). Ceci signifie qu'il n'aura pas d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Par contre, faites particulièrement attention si vous prenez METFORMINE BGR avec d'autres médicaments contre le diabète qui peuvent, eux, provoquer une hypoglycémie (comme les sulfamides hypoglycémifiants, l'insuline, les méglitinides). Les symptômes de l'hypoglycémie sont notamment des faiblesses, des vertiges, une augmentation de la transpiration, des battements de cœur rapides, des troubles de la vision ou des difficultés à se concentrer. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines si vous commencez à ressentir ces symptômes.

METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé contient {nommer le/les excipient(s)}

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

METFORMINE BGR ne remplace pas les bienfaits d'une bonne hygiène de vie. Continuez de suivre les conseils diététiques de votre médecin et faites régulièrement de l'exercice.

Dose recommandée

Chez les enfants de 10 ans et plus et les adolescents, le traitement commence habituellement par 500 mg ou 850 mg de METFORMINE BGR une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 2 000 mg en 2 ou 3 prises distinctes. Le traitement des enfants entre 10 et 12 ans est recommandé seulement sur conseils spécifiques de votre médecin, compte-tenu de l'expérience limitée dans ce groupe d'âge.

Chez l'adulte, le traitement commence habituellement par 500 mg ou 850 mg de METFORMINE BGR deux ou trois fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 3 000 mg en 3 prises distinctes.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale avec un DFG compris entre 45 et 60 mL/min, la posologie initiale est de 500 mg ou 850 mg de METFORMINE BGR une 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 vous prenez également de l'insuline, votre médecin vous indiquera la dose de METFORMINE BGR à prendre.

Surveillance

- Votre médecin contrôlera régulièrement votre taux de sucre dans le sang et adaptera la dose de METFORMINE BGR que vous prendrez en fonction de votre taux de sucre dans le sang. Veillez à consulter régulièrement votre médecin. Ceci est particulièrement important chez les enfants et chez les adolescents ou si vous êtes âgé(e).
- Votre médecin contrôlera également au moins une fois par an l'état de fonctionnement de vos reins. Des contrôles plus fréquents pourront être nécessaires si vous êtes âgé(e) ou si vos reins ne fonctionnent pas normalement.

Comment prendre METFORMINE BGR ?

Prenez METFORMINE BGR pendant ou après un repas. Ceci permettra d'éviter les effets indésirables sur votre digestion.

Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou mâchés. Avalez chaque comprimé avec un verre d'eau.

- Si vous prenez une dose par jour, prenez-la le matin (au petit-déjeuner).
- Si vous prenez séparément deux doses par jour, prenez-en une le matin (au petit-déjeuner) et une le soir (au dîner).
- Si vous prenez séparément trois doses par jour, prenez-en une le matin (au petit-déjeuner), une le midi (au déjeuner) et une le soir (au dîner).

Si, au bout d'un certain temps, vous avez l'impression que les effets du METFORMINE BGR sont trop forts ou trop faibles, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de METFORMINE BGR que vous n'auriez dû, vous pourriez développer une acidose lactique. Les symptômes de l'acidose lactique sont non spécifiques, comme des vomissements, des maux de ventre (douleurs abdominales) avec crampes musculaires, une sensation de mal-être général avec une fatigue intense, et des difficultés à respirer.

Parmi les autres symptômes, on peut noter une baisse de la température corporelle et du rythme cardiaque.

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez consulter immédiatement un médecin car l'acidose lactique peut conduire à un coma. Arrêtez tout de suite de prendre METFORMINE BGR et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez la dose suivante au moment habituel.

Si vous arrêtez de prendre METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire :

Effets indésirables très fréquents (observés chez plus d'une personne sur 10)

- Troubles digestifs, tels que nausées, vomissements, diarrhées, maux de ventre (douleurs abdominales) et perte d'appétit. Ces effets indésirables se produisent le plus souvent en début de traitement par METFORMINE BGR. Répartir les doses dans la journée et prendre METFORMINE BGR pendant ou juste après le repas peut vous aider. Si les symptômes persistent, arrêtez de prendre METFORMINE BGR et consultez votre médecin.

Effets indésirables fréquents (observés chez moins d'une personne sur 10)

- Perturbation du goût.

Effets indésirables très rares (observés chez moins d'une personne sur 10 000)

- Acidose lactique. Cette complication est très rare mais elle est grave, en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Les symptômes de l'acidose lactique sont non spécifiques, comme des vomissements, des maux de ventre (douleurs abdominales) avec crampes musculaires, une sensation de mal-être général avec une fatigue intense et des difficultés à respirer.

Parmi les autres symptômes, on peut noter une baisse de la température corporelle et du rythme cardiaque.

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez consulter immédiatement un médecin car l'acidose lactique peut conduire à un coma. Arrêtez tout de suite de prendre METFORMINE BGR et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche.

- Anomalies des examens biologiques portant sur le foie ou hépatite (inflammation du foie pouvant entraîner une fatigue, une perte d'appétit, une perte de poids, avec ou sans coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux). Si vous vous trouvez dans cette situation, arrêtez de prendre METFORMINE BGR et consultez votre médecin.
- Réactions cutanées, telles que rougeur de la peau (érythème), démangeaison ou éruption qui démange (urticaire).
- Baisse du taux de vitamine B12 dans le sang.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Les données limitées chez les enfants et les adolescents ont montré que les événements indésirables étaient de nature et de sévérité similaires à ceux rapportés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Si un enfant est traité avec METFORMINE BGR, il est conseillé aux parents ou aux soignants de surveiller la prise du médicament.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS**Ce que contient METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé**

- La substance active est :

Chlorhydrate de metformine.....	850 mg
Sous forme de metformine base.....	622,90 mg

Pour un comprimé pelliculé.

- Les autres composants sont :

Noyau : Povidone K30, stéarate de magnésium.

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

Qu'est-ce que METFORMINE BGR 850 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé en boîte de 10, 30, 50, 60, 90, 100 ou 300 comprimés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

Fabricant

CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

Z.A.C. DES SUZOTS
35 RUE DE LA CHAPELLE
63450 SAINT AMANT TALLENDE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).