ANSM - Mis à jour le : 14/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

METFORMINE SANDOZ 1000 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de metformine..... 1000 mg

correspondant à 780 mg de metformine.

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc ovale, avec barre de cassure et gravé « M 1G » sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

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

Dimensions approximatives : 19 mm x 10 mm.

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 SANDOZ 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 SANDOZ 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

Une dose de 850 mg ou de 500 mg n'est pas possible avec METFORMINE SANDOZ 1000 mg, comprimé pelliculé. Une autre formulation appropriée devra être utilisée pour une dose de 850 mg ou de 500 mg.

Adultes dont la fonction rénale est normale (Débit de filtration glomérulaire (DFG) ? 90 mL/min)

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux

La posologie initiale usuelle est d'un comprimé dosé à 500 mg ou 850 mg de metformine, 2 à 3 fois par jour, administré 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 metformine (2 à 3 grammes/jour), il est possible de remplacer 2 comprimés dosés à 500 mg de metformine par 1 comprimé de METFORMINE SANDOZ 1000 mg. La dose maximale recommandée de metformine est de 3 grammes par jour, en trois prises distinctes.

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

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	
30	-	La metformine est contre indiquée.

En association avec l'insuline

La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique.

La posologie initiale usuelle de metformine est de 1 comprimé dosé à 500 mg ou 850 mg de metformine, 2 à 3 fois par jour, et 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 metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

En monothérapie et en association avec l'insuline

METFORMINE SANDOZ peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent.

La posologie initiale habituelle est d'un comprimé dosé à 500 mg ou à 850 mg de metformine une fois par jour, administré 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 metformine est de 2 g par jour, 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 (tel que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique),
- pré-coma diabétique,
- insuffisance rénale sévère (DFG 30 mL/min) (voir rubrique 4.4),
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
  - déshydratation,
  - infection sévère,
  - choc.
- maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée), telle que :
  - insuffisance cardiaque en décompensation,
  - insuffisance respiratoire,
  - infarctus du myocarde récent,
  - choc.
- insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, 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.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entrainera 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.

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 avec un DFG 30 mL/min et doit être temporairement interrompu dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

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).

Intervention chirurgicale

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

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 pré-pubères 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 les enfants de moins de 12 ans ne différent pas de celles observées chez les enfants plus âgés, 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 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 peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles taux de vitamine B12 augmente avec la dose, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque pouvant causer une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (par exemple, en cas d’anémie ou de neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance régulière peut être nécessaire chez les patients à risque de carence en vitamine B12. Le traitement par metformine doit être poursuivi tant qu’il est toléré et qu’il n’y a pas de contre-indication, et un traitement correctif approprié doit être prescrit pour traiter la carence en vitamine B12 conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

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 hypoglycémiants ou les méglitinides).

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

Utilisations concomitantes déconseillées

Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d’acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Produits de contraste iodés

La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l’examen d'imagerie et ne doit être reprise qu’après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Associations nécessitant des précautions d’emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, ce qui pourrait augmenter le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l’introduction

ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

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

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

Les transporteurs de cations organiques (TCO)

La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2.

La co-administration de metformine avec :

- les inhibiteurs de TCO1 (comme le vérapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine,
- les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine,
- les inhibiteurs de TCO2 (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 metformine,
- les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l'ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs / inducteurs des TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

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, de fausse-couche, d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie et de mortalité périnatale. Il est important de maintenir une glycémie à un niveau le plus proche possible de la normale 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 le placenta avec des taux pouvant atteindre les concentrations maternelles.

Un grand nombre de données chez la femme enceinte (plus de 1000 cas exposés) issues d'une étude de cohorte basée sur un registre et de données publiées (méta-analyses, études cliniques et registres) n'indiquent aucune augmentation du risque d'anomalies congénitales ni de la toxicité fœtale/néonatale après une exposition à la metformine dans la période périconceptionnelle et/ou pendant la grossesse.

Les données quant aux effets de la metformine sur les résultats à long terme relatifs au poids des enfants exposés in utero sont limitées et peu concluantes. La metformine ne semble pas affecter le développement moteur et social des enfants exposés pendant la grossesse jusqu'à l'âge de 4 ans, bien que les données sur les résultats à long-terme soient limitées.

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Lorsqu'elle est cliniquement justifiée, l'utilisation de la metformine peut être envisagée pendant la grossesse et dans la période périconceptionnelle comme traitement d'appoint ou comme alternative à l'insuline.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Néanmoins, les données disponibles étant limitées, l'allaitement est déconseillé au cours d'un traitement par la metformine. Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des risques potentiels d'effets indésirables pour celui-ci.

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 (sulfamides hypoglycémiants, insuline, ou 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 (? 1/10) ;

Fréquent (? 1/100 à 1/10) ;

Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ;

Rare (? 1/10 000 à 1/1000) ;

Très rare (1/10 000) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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/carence en vitamine B12 (voir rubrique 4.4).

Très rare :

- acidose lactique (voir rubrique 4.4).

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-commercialisation 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 : https://signalement.social-sante.gouv.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 : Médicaments hypoglycémiants, insuline exclue, biguanides, **code ATC : A10BA02.**

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie.

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

La metformine exerce son action antihyperglycémiante par l'intermédiaire de multiples mécanismes.

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,

- la metformine modifie le « turnover » intestinal du glucose : la captation provenant de la circulation est augmentée et l'absorption provenant des aliments est diminuée. Parmi les autres mécanismes attribués à l'intestin, figurent une augmentation de la libération de glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et une baisse de la résorption d'acide biliaire. La metformine modifie le microbiome intestinal.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase.

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

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 clinique

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez les 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 d'environ de 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques usuels de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 ?g/mL. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 5 ?g/mL, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 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 L.

Biotransformation

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

Elimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/min., ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite 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 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 deux 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 de sécurité précliniques, basées sur des études conventionnelles portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après des doses répétées, la génotoxicité, le pouvoir cancérigène, et la toxicité sur la reproduction, ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : povidone K 90, stéarate de magnésium.
Pelliculage : hypromellose (E464), macrogol 4000, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30, 60, 90, 120, 180 ou 300 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
100 ou 200 comprimés en flacon (PEHD) avec bouchon (PEBD) ou avec bouchon (PP) contenant un dessiccant.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

SANDOZ
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 301 223 2 7 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 301 223 3 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 301 223 4 1 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 301 730 4 6 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 301 223 5 8 : 120 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 301 730 5 3 : 180 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

- 34009 550 449 1 8 : 300 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

- 34009 301 223 6 5 : Flacon (PEHD) avec bouchon (PEBD) de 100 comprimés

- 34009 550 449 2 5 : Flacon (PEHD) avec bouchon (PEBD) de 200 comprimés

- 34009 302 317 5 3 : Flacon (PEHD) avec bouchon (PP) contenant un dessiccant de 100 comprimés.

- 34009 550 825 7 6 : Flacon (PEHD) avec bouchon (PP) contenant un dessiccant de 200 comprimés.

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.