ANSM - Mis à jour le : 15/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STAGID 700 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Embonate de metformine..... 700,0 mg
Quantité correspondant en metformine base à..... 280,0 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1) Diabète non acidocétosique, non insulinodépendant de l'adulte (diabète de type 2), en particulier avec surcharge pondérale, lorsque le régime prescrit n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.
2) Diabète insulinotraité en complément de l'insulinothérapie :

- dans le diabète de type 1 (DID),
- dans le diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale importante associée à une résistance secondaire à l'action de l'insuline.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG ? 90 mL/min)

Diabète non insulinodépendant de type 2

- La posologie moyenne est de 3 comprimés par jour en 3 prises, matin, midi et soir (administrés au cours ou à la fin des repas).

Au bout de 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction des résultats biologiques.

Adapter ensuite en fonction des résultats.

- Association aux sulfamides hypoglycémiants : associer STAGID à la posologie de 3 comprimés/jour, 1 le matin, 1 le midi et 1 le soir.

Diabète insulinotraité

Dans le diabète insulinodépendant, la metformine ne remplace jamais l'insuline mais son association avec elle permet d'en réduire les doses et d'obtenir une meilleure stabilisation de la glycémie. La mesure de la glycémie capillaire permet une adaptation quotidienne de la posologie d'insuline.

- Si la dose d'insuline est inférieure à 40 unités, STAGID est administré à la posologie habituelle de 3 comprimés/jour : 1 le matin, 1 le midi et 1 le soir. Simultanément, l'insuline est réduite de 2 à 4 unités tous les deux jours.

- Si la dose d'insuline dépasse 40 unités/jour, il est préférable d'hospitaliser le malade pour réaliser l'association ; la dose quotidienne d'insuline sera réduite le premier jour de 30 à 50 %. Les glycémies capillaires obtenues guideront ensuite la diminution progressive des doses d'insuline.

La dose maximale recommandée de STAGID est de 8 comprimés par jour, en 3 prises distinctes.

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 de STAGID (à répartir en 2 à 3 prises quotidiennes)	Autres éléments à prendre en compte
60-89	8 comprimés	Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.
45-59	5 comprimés	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	2 comprimés	
30	-	La metformine est contre-indiquée.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de :

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Insuffisance rénale sévère (DFG 30 mL/min).

- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc.

- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.

- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).

- Précoma diabétique.

- 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.

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.

Précautions d'emploi

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 hypo-calorique.

Les contrôles biologiques habituels du diabète doivent être régulièrement pratiqués.

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 interrompue 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).

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.

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.

Autres précautions

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 utilisée seule n'entraîne pas d'hypoglycémie ; toutefois il faut se méfier des potentialisations d'action en cas d'administration du produit en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants ou les méglitinides.

Ce médicament contient moins de 1mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations 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 faisant l'objet de précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, 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 (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.

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 dolutegravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandetanib, 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

Une hyperglycémie non contrôlée dans la période périconceptionnelle et pendant la grossesse est associée 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 la 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.

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 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.

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 des patients sur les risques de survenue d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres antidiabétiques (comme les sulfamides hypoglycémiants, l'insuline, les méglitinides).

4.8. Effets indésirables

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, 1/10 ;

- peu fréquent : ? 1/1 000, 1/100,
- rare : ? 1/10 000, 1/1 000 ;
- très rare : 1/10 000,

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

Affections du système nerveux

Fréquent : perturbation du goût.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : les 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 deux ou trois 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 de la peau et du tissu sous-cutané

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

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 hépatobiliaires

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

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 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 : Antidiabétiques oraux. Biguanides, code ATC : A10BA02.

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiants sur l'hyperglycémie 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 réduit la production hépatique de glucose.

La metformine favorise la captation et l'utilisation périphérique du glucose, en partie en augmentant l'action de l'insuline.

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 peut améliorer le profil lipidique des individus présentant une hyperlipidémie.

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

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).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Par voie orale, l'absorption de la metformine est relativement rapide mais incomplète. Le pic plasmatique est atteint en moyenne en 2 heures.

La biodisponibilité est d'environ 50 %.

La metformine n'est pas métabolisée. Sa fixation sur les protéines plasmatiques est négligeable.

La metformine est excrétée par voie rénale sous forme inchangée. Sa clairance rénale est élevée (en moyenne 440 ml/min) témoignant de l'existence d'une filtration glomérulaire et d'une sécrétion tubulaire.

La demi-vie plasmatique d'élimination de la metformine est en moyenne de 3 heures.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie de la metformine est augmentée, exposant à un risque d'accumulation.

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. Ces études ont été réalisées avec du chlorhydrate de metformine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone K30, macrogol 4000, glycolate sodique d'amidon (type A), stéarate de magnésium, macrogol 6000, diméticone utilisée comme lubrifiant 47 V 300.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

MERCK SANTE
37, RUE SAINT-ROMAIN
69008 LYON

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

- 3400931927501 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/aluminium).
- 3400931927679 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/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.