HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 septembre 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2007 (JO du 29 avril 2009)

STAGID 700 mg, comprimé sécable
B/30 (CIP : 319 275-0)
B/100 (CIP : 319 276-7)

Laboratoires MERCK SERONO

metformine (embonate de)

Code ATC : A10BA02 (biguanide)

Liste I

Date de l'AMM validée (procédure nationale) : 12 août 1996

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :
« Diabète non acido-cétosique, 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.

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. »

Posologie (cf RCP)
« La posologie moyenne est de 3 comprimés par jour en 3 prises. […]
Dans le diabète de type 1, 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. »

Données de prescription :
Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012), la spécialité STAGID a fait l'objet de 999 000 prescriptions dont 97,7% dans le cadre de la prise en charge du diabète de type 1 ou 2, à la posologie journalière moyenne de 2,5 comprimés pour chacune des indications, soit 1 750 mg de metformine. Cette dose est faible comparée aux doses évaluées dans les études disponibles, notamment dans l'étude UKPDS, ayant évalué l'effet de la metformine en termes de morbi-mortalité, étude dans laquelle la posologie journalière moyenne était de 2 550 mg par jour de metformine.
On rappelle que selon les recommandations, l'utilisation de la metformine nécessite de rester en monothérapie avec la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 2 000 à 3 000 mg par jour en cas de contrôle glycémique insuffisant et de bonne tolérance avant d'associer un autre antidiabétique oral.

La firme a fourni les résultats d'une étude rétrospective réalisée à partir du panel de prescriptions CSD-LPD (anciennement dénommé Thalès)[1], d'une durée de 5 ans dont l'objectif était de documenter l'utilisation en vie réelle de STAGID dans le traitement du diabète de type 2 chez 37 875 patients. Parmi ces patients, 79,7% étaient traités par metformine dont 11,5% par la spécialité STAGID (soit 3 463 patients).
Chez les patients traités par STAGID, au début de l'étude, 66,7% n'étaient pas traités par antidiabétique, 22,4% étaient traités par une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant.[2]
Une monothérapie par STAGID a été débutée chez 1 683 patients, une bithérapie incluant STAGID chez 429 patients.
A l'arrêt de traitement par metformine (avant passage à une monothérapie par sulfamide), 46,6% des patients étaient traités par STAGID en monothérapie.
Parmi les 2 335 patients pour lesquels un traitement par STAGID a été débuté au cours de la période de suivi, 359 (15%) ont arrêté ce traitement dans l'année qui a suivi cette prescription. Un arrêt de traitement par metformine (toutes spécialités confondues) au moins 3 mois avant la fin des 5 ans de suivi a concerné 3 731 patients.
Pour les patients n'ayant pas arrêté leur traitement au cours de la période de suivi, STAGID a été initialement administré à une posologie moyenne de 1 500 mg/j avec une augmentation régulière et progressive de la posologie pour atteindre 1 850 mg/j à l'issue de près de 5 années de traitement.
Pour les patients chez lesquels le traitement par STAGID a été arrêté, on a observé une posologie initiale journalière de 1 600 mg/j, une faible augmentation de la posologie par la suite et une stabilisation de la dose journalière moyenne autour de 1 700 mg après environ 2 ans.

Analyse des données disponibles :

- *Efficacité*

Le laboratoire a fourni des méta-analyses et des revues systématiques relatives à l'efficacité en termes de contrôle glycémique et en termes de morbi-mortalité dans la prise en charge du diabète de type 1[3, 4] et de type 2[5, 6, 7, 8, 9] et une étude de cohorte danoise[10].

[1] Place de STAGID dans la prise en charge du diabète de type 2 selon le panel CSD Thalès – Rapport CemkaEval. 21 juin 2012
[2] Dans le groupe de patients traités par une autre spécialité à base de metformine, 65,2% n'étaient pas traités par antidiabétique, 25,7% étaient traités par une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant
[3] Vella S, Buetow L, Royle P et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. Diabetologia. 2010 May;53(5):809-20.
[4] Hirst JA, Farmer AJ, Ali R et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. Diabetes Care. 2012 Feb;35(2):446-54.
[5] Lamanna C, Monami M, Marchionni N et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011 Mar;13(3):221-8.
[6] Golay A. Metformin and body weight. Int J Obes (Lond). 2008 Jan;32(1):61-72.
[7] Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med. 2011 May 3;154(9):602-13.
[8] Bosi E. Metformin--the gold standard in type 2 diabetes: what does the evidence tell us? Diabetes Obes Metab. 2009 May;11 Suppl 2:3-8.

L'efficacité de la metformine est bien établie, ce qui en fait le traitement de choix en 1ère intention dans le diabète de type 2 en complément des mesures hygiéno-diététiques si ces dernières n'ont pas permis de rétablir l'équilibre glycémique. C'est un traitement pour lequel des données de morbi-mortalité avec un impact positif pour la prise en charge des patients diabétiques existent.
Aucune autre donnée postérieure à la dernière évaluation par la Commission de la transparence, de méthodologie recevable, n'a été retrouvée dans la littérature.

- *Tolérance*

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 2 avril 2009 au 1er avril 2012).
D'après les données de ces PSUR, les événements indésirables suivants ont été mis sous étroite surveillance : vascularite leucocytoclastique, neutropénie auto-immune, anémie mégaloblastique, acidose lactique, insuffisance rénale, carence en vitamine B12, tentative de suicide, troubles psychotiques, réaction de photosensibilité, interaction médicamenteuse avec l'acarbose et avec la lévothyroxine, exposition *in utero*, tous cas de grossesse/allaitement.

Depuis le précédent avis rendu par la Commission, des modifications du RCP concernant notamment les rubriques contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, effets indésirables, grossesse et allaitement ont été réalisées (cf annexe).

Les principaux effets indésirables sont des affections gastro-intestinales. Le RCP précise que les troubles gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit sont très fréquents. 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.
L'acidose lactique est une complication métabolique, rare mais grave, qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques atteints d'une insuffisance rénale aigue.

Les données acquises de la science sur la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 ont aussi été prises en compte[11, 12, 13, 14].

Au total, les données disponibles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence (avis de renouvellement d'inscription du 5 décembre 2007).

[9] Hirst JA, Farmer AJ, Ali R et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. Diabetes Care. 2012 Feb;35(2):446-54.
[10] Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J. 2011 Aug;32(15):1900-8.
[11] National Institute for Clinical Excellence. London: NICE; 2009. Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87.
[12] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009;52(1):17-30.
[13] Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN; 2010, Management of diabetes. A national clinical guideline. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf
[14] Inzucchi S et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012 Jun;35(6):1364-79

Réévaluation du Service Médical Rendu :
Le diabète est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
La spécialité STAGID entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
Cette spécialité est un traitement à utiliser en association à l'insuline dans le diabète de type1 ; en monothérapie, en bithérapie ou en trithérapie dans le diabète de type 2.
Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par la spécialité STAGID reste important dans les indications de son AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

RCP en vigueur en 2007	RCP actuel (correspondant au rectificatif d'AMM du 04/10/2011)
4.3 Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué en cas de :	**4.3 Contre-indications**
• insuffisance rénale même modérée, organique ou fonctionnelle (créatininémie ≥135 µmol/l chez l'homme et ≥110 µmol/l chez la femme : cette valeur limite est à réduire en fonction de l'âge physiologique et de la masse musculaire),	• Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients • Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatininine < 60 ml/min)
• explorations par produits de contraste (UIV, angiographies) : en règle générale, à éviter chez le diabétique ; en cas de nécessité	/
• pathologie aiguë comportant un risque d'altération de la fonction rénale : déshydratation (diarrhées, vomissements), fièvre, états infectieux	• Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation : infection grave, choc.
• insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë	• Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë , alcoolisme.
• décompensation acido-cétosique, précoma diabétique	• Diabète acidocétosique, précoma diabétique
• expression clinique d'une affection aiguë ou chronique susceptible d'entraîner une hypoxie tissulaire sévère (insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent...).	• Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc,....

Ce médicament est généralement déconseillé : - en association avec tous les antidiabétiques (insuline, sulfamides hypoglycémiants...) et le danazol,	/
- pendant la grossesse (cf Grossesse et allaitement).	/
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi **<u>Mises en garde</u>**	**4.4 Mises en garde et précautions d'emploi** **Mises en garde**
<u>Acidose lactique</u> La metformine peut entraîner ou favoriser la survenue d'un état d'acidose lactique, complication métabolique entraînant une mortalité élevée en l'absence de traitement précoce. Son incidence peut et doit être réduite par une bonne surveillance des facteurs de risque. <u>Circonstances</u> : l'insuffisance rénale aiguë, organique ou fonctionnelle, joue un	**<u>Acidose lactique :</u>** L'acidose lactique est une complication métabolique rare mais grave (mortalité élevée 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 significative. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par

rôle prédominant; elle explique l'accumulation de metformine par défaut d'excrétion urinaire; le diabète mal équilibré, la cétose, le jeûne prolongé, l'éthylisme, l'insuffisance hépato-cellulaire ainsi que tout état d'hypoxémie sont des facteurs prédisposants. Signes prémonitoires : la survenue de crampes musculaires accompagnées de troubles digestifs, de douleurs abdominales et d'une grande asthénie chez un malade traité doit attirer l'attention du médecin. Une lactacidémie veineuse supérieure à la normale accompagnée d'une élévation de la créatininémie doit entraîner l'arrêt du traitement. *Nota : prélèvement pour dosage de lactacidémie à effectuer au repos, sans garrot, dosage immédiat ou transport sur glace.* Diagnostic : l'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, une hypothermie, puis un état comateux. Le diagnostic biologique comporte un abaissement du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, une élévation du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser d'urgence le malade. Incidence : en France, l'incidence apparente de l'acidose lactique chez les diabétiques traités par la metformine est de un cas pour 40 000 années/malade.	une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatocellulaire, ainsi que toute affection associée à une hypoxie. **Diagnostic :** Le risque d'acidose lactique doit être pris en compte en cas de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires avec troubles digestifs de type douleurs abdominales et une asthénie sévère . Ces signes peuvent être suivis d'une dyspnée acidosique, de douleurs abdominales, d'une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, et sur une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. En cas de suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter la metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9). Le médecin doit informer le patient du risque et des symptômes d'acidose lactique. /
Précautions d'emploi L'utilisation de ce médicament ne dispense pas du régime hypoglucidique dans tous les cas, ou hypocalorique et hypoglucidique en cas de surpoids Les contrôles biologiques habituels du diabète doivent être régulièrement pratiqués. La créatinine sérique doit être mesurée avant l'établissement du traitement (créatininémie normale < 135 µmol/l chez l'homme et < 110 µmol/l chez la femme) et ensuite régulièrement surveillée - une fois par an chez les sujets à fonction rénale normale, - deux à quatre fois par an lorsque la créatininémie est à la limite	**Précautions d'emploi** L'utilisation de ce médicament ne dispense pas du régime hypoglucidique dans tous les cas, ou hypocalorique et hypoglucidique en cas de surpoids. Les contrôles biologiques habituels du diabète doivent être régulièrement pratiqués. Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, la clairance de la créatinine sérique (qui peut être estimée à partir des taux sériques de créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault) doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement :

supérieure de normalité, particulièrement chez les sujets âgés pour lesquels cette limite est abaissée.	o Au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale, o Au moins deux à quatre fois par an lorsque la clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés.
Chez le sujet âgé, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique, il convient d'utiliser la metformine sous couvert d'un contrôle régulier de la créatininémie. Une élévation de la créatininémie, par exemple au début d'un traitement diurétique antihypertenseur, impose la prudence	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 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).
En cas de radiographie avec produits de contraste IV (urographie intraveineuse, angiographie..). le traitement par la metformine doit être suspendu 48 h avant l'exploration pour n'être réinstallé que 2 jours après l'examen radiologique afin d'éviter la survenue d'une acidose lactique. En cas d'intervention chirurgicale ou d'autres causes de décompensation du diabète, la mise à l'insuline doit être envisagée. Certains produits hyperglycémiants (corticoïdes, diurétiques thiazidiques, contraceptifs oraux, danazol...) sont susceptibles de modifier l'évolution du diabète et de nécessiter soit une augmentation des doses, soit l'association à des sulfamides hypoglycémiants, soit une mise à l'insuline. La metformine utilisée seule n'entraîne jamais 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.	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 exposer à un risque d'acidose lactique, En conséquence, la metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen pour n'être réintroduite que 48 h après et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale. La metformine doit être interrompue 48 h avant toute intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 h 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. La metformine utilisée seule n'entraîne jamais 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.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions **<u>Avec tous les antidiabétiques</u> (insuline,. sulfamides hypoglycémiants,...)** <u>Associations déconseillées</u> **+ Danazol** Effet diabétogène du danazol. Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt. <u>Associations nécéssitant des précautions d'emploi</u> **+ Chlorpromazine** A fortes posologies (100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt. **+ Corticoides (gluco-)** (voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide. Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes). Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance sanguine, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt. **+ Progestatifs (macrodosés)** Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les progestatifs et après son arrêt.	**4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** /
+ Ritodrine, Salbutamol, Terbutaline (voie injectable) (sympathomimétiques bêta-2) Elévation de la glycémie par le bêta-2-stimulant. Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline. **<u>Avec la Metformine</u>** **<u>Associations déconseillées</u>** **+ Alcool**	/ **<u>Associations déconseillées</u>** + **Alcool**

Risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, particulièrement en cas de : - jeune ou dénutrition, - insuffisance hépato-cellulaire. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.	L'intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque majoré d'acidose lactique en particulier en cas de : - jeûne ou dénutrition. - insuffisance hépato-cellulaire. 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 du chlorhydrate de metformine et exposer à un risque augmenté d'acidose lactique. Lae chlorhydrate de metformine doit être suspendue avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).
Associations nécessitant des précautions d'emploi	**Associations nécessitant des précautions d'emploi** **+ 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.

+ Diurétiques Acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme, et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.	**+ Les diurétiques et plus spécialement les diurétiques de l'anse** peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à réduire la fonction rénale.
+ Produits de contraste iodés Acidose lactique déclenchée par l'insuffisance rénale fonctionnelle, induite par l'exploration radiologique chez un diabétique. Le traitement par la metformine doit être suspendu 48 h avant l'exploration, pour n'être restauré que 2 jours après l'examen radiologique.	/

4.6 Grossesse et allaitement **Risque lié au diabète** : Le diabète (gestationnel ou permanent), lorsqu'il	**4.6 Grossesse et allaitement** <u>Grossesse</u>

n'est pas équilibré, est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. **Risque lié à la metformine** : La metformine est tératogène chez le rat à doses supra-thérapeutiques. En clinique, quelques études épidémiologiques portant sur de très faibles effectifs n'ont pas montré d'effet malformatif propre de la metformine. Une hypoglycémie néonatale prolongée a été observée dans quelques cas. **Conduite à tenir** : La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse dans cette catégorie de patientes. Cette rééquilibration fait appel à l'insuline, quel que soit le type de diabète, I ou II, gestationnel ou permanent. Dans ce dernier cas, il est recommandé d'effectuer le relais d'un traitement oral par l'insuline dès l'instant qu'une grossesse est envisagée.	Un diabète non contrôlé pendant la grossesse (gestionnel 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 également 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.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	**4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** La metformine en monothérapie n'entraine 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 meglitinides)
4.8 Effets indésirables	**4.8 Effets indésirables**
Troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, diarrhées : ils surviennent le plus souvent lors de l'installation du traitement; ils régressent spontanément dans la plupart des cas. Il est possible de les atténuer par absorption, à titre momentané, de poudres inertes (assurant un pansement de la muqueuse gastro-intestinale) ou de dérivés atropiniques, ou d'antispasmodiques. Pour prévenir ces troubles digestifs, il est recommandé d'administrer la metformine en plusieurs prises dans la	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 : ≥ 1/1000, < 1/100, rare : ≥ 1/10000, < 1/1000 ; très rare : < 1/10000, Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de croissance de gravité **Affections du système nerveux :**

journée, au cours ou à la fin des repas. Leur persistance impose l'arrêt du traitement. Acidose lactique (Cf. Mises en garde et Précautions d'emploi) ;	Fréquent : perturbation du goût. **<u>Affections gastro-intestinales</u> :** Très fréquent : les symptômes 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 le chlorhydrate de 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. **<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> :** Très rare : réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire. **<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> :** 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 le chlorhydrate de metformine. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégaloblastique. **<u>Affections hépatobiliaires</u> :** Très rare : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine.
4.9 Surdosage Même avec des doses de metformine atteignant 85 g, il n'a pas été observé d'hypoglycémie mais une acidose lactique est survenue dans ces conditions. En cas d'intoxication, la metformine est dialysable.	**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.
5.3 Données de sécurité précliniques /	**5.3 Données de sécurité précliniques** 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