

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 avril 2015

GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 352 816 7 8)

B/90 (CIP : 34009 372 048 5 9)

GLUCOPHAGE 850 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 304 480 2 1)

B/90 (CIP : 34009 372 246 1 1)

GLUCOPHAGE 1000 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 356 017 1 1)

B/30 (CIP : 34009 356 023 1 2)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	metformine (chlorhydrate de)
Code ATC (2015)	A10BA02 (Antidiabétiques oraux sauf insulines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte, GLUCOPHAGE 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, GLUCOPHAGE peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline. <p>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 »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	AMM initiale : GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé : 19/03/1959 GLUCOPHAGE 850 mg, comprimé pelliculé : 29/11/1967 Procédure de reconnaissance mutuelle : GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé : 15/06/2001 GLUCOPHAGE 850 mg, comprimé pelliculé : 15/06/2001 GLUCOPHAGE 1000 mg, comprimé pelliculé sécable : 10/01/2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques oraux sauf insulines A10BA Biguanides A10BA02 Metformine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/08/2010 (JO du 24/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 21/07/2010, la Commission a considéré que le SMR de GLUCOPHAGE restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 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, GLUCOPHAGE 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, GLUCOPHAGE 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.»

03.2 Posologie

Adulte

En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux

- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine, 2 ou 3 fois par jour, administrés 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/jour, en 3 prises distinctes.

- Chez les patients prenant une dose élevée de chlorhydrate de metformine (2 à 3 g/jour), il est possible de remplacer deux comprimés de GLUCOPHAGE 500 mg par 1 comprimé de GLUCOPHAGE 1 000 mg. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est 3 g/jour.
- 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.

Enfants et adolescents

En monothérapie ou en association avec l'insuline

- GLUCOPHAGE peut être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent.
- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine 1 fois par jour, administrés 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/jour, en 2 ou 3 prises.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (3 PSUR couvrant la période du 02 avril 2009 au 1^{er} avril 2012) et une analyse des données internationales de sécurité couvrant la période du 02 avril 2012 au 1^{er} avril 2014.

Les événements suivants continuent d'être étroitement surveillés : vascularite leucocytoclastique, interaction médicamenteuse avec l'acarbose, déficience en vitamine B12, anémie

¹ Hirst JA et al. Quantifying the Effect of Metformin Treatment and Dose on Glycemic Control. Diabetes Care 2012;35:446-54

² Laffel L et al. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes: experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study. Pediatr Diabetes 2012;13:369-75

³ Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metabolism 2011;13:221-8

mégaloblastique, acidose lactique, insuffisance rénale, neutropénie auto-immune, interaction avec la thyroxine/thyrotropine, grossesse et allaitement, et tentative de suicide.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les sections suivantes (cf tableau en annexe):

- Contre-indication : suppression de la contre-indication dans l'allaitement et de la contre-indication sur l'administration de produits de contraste iodés.
- Contre-indication dans l'insuffisance cardiaque chronique remplacée par une contre-indication dans l'insuffisance cardiaque en décompensation.
- Contre-indication dans l'insuffisance rénale modérée remplacée par une contre-indication en cas d'insuffisance modérée (stade 3b) à sévère (clairance de la créatinine < 45 mL/min ou DFGe < 45 mL/min/1,73 m²).
- Modifications de la posologie, des mises en garde spéciales et précautions d'emploi liées aux modifications de la contre-indication dans l'insuffisance rénale.
- Modification des précautions d'emploi concernant l'administration des produits de contraste iodés selon la fonction rénale.
- Modification de l'information concernant l'acidose lactique dans les mises en garde et précautions.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2014), GLUCOPHAGE en comprimé a fait l'objet de 1 416 757 prescriptions réparties entre :

- GLUCOPHAGE 1000 mg comprimé : 686 419 prescriptions,
- GLUCOPHAGE 850 mg comprimé : 452 837 prescriptions,
- GLUCOPHAGE 500 mg comprimé : 277 501 prescriptions.

GLUCOPHAGE est majoritairement prescrit dans les maladies endocriniennes, nutritionnelles et (95,1 % des prescriptions). Un taux de 56,4% des patients ont plus de 65 ans. La posologie moyenne de GLUCOPHAGE est de 2,45 comprimés par jour pour le dosage 1000 mg et de 2,43 comprimés par jour pour les dosages 500 et 850 mg.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète de type 2 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁴.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21/07/2010, la place de GLUCOPHAGE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21/07/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves.
- ▶ GLUCOPHAGE entre dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie et diminue le risque de complications liées au diabète.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GLUCOPHAGE reste important dans les indications de l'AMM.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE : Modifications du RCP

RUBRIQUES RCP	AMM EN VIGUEUR EN 2010 (texte du 14/05/2008)	AMM EN VIGUEUR EN 2015
<p>GLUCOPHAGE 500 MG</p> <p>4 .1 INDICATIONS</p> <p>4 .2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</p>	<p><u>Glucophage 500mg comprimés</u></p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez l'adulte, GLUCOPHAGE 500 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, GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline. <p>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).</p> <p><u>Adultes</u></p> <p><i><u>En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux :</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> La posologie initiale habituelle est d'un comprimé 2 à 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas. <p>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.</p> <p>La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est 3 grammes par jour, en 3 prises distinctes.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémiant précédente, et de la substituer par le chlorhydrate de metformine à la posologie indiquée ci-dessus. <p><i><u>En association avec l'insuline :</u></i></p> <p>Le chlorhydrate de metformine et l'insuline peuvent être associés</p>	<p><u>Glucophage 500 mg comprimés</u></p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> Chez l'adulte, Glucophage 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, Glucophage peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline. <p>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).</p> <p><u>Adultes</u></p> <p><i><u>En monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou 850 mg de chlorhydrate de metformine, 2 ou 3 fois par jour, administré au cours ou à la fin des repas. <p>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.</p> <p>La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><i><u>En association avec l'insuline</u></i></p> <p>La metformine et l'insuline peuvent être associées afin d'obtenir un</p>

afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique.

La posologie initiale habituelle de la **metformine est d'un comprimé** 2 à 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 **chlorhydrate de metformine** doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Enfant et adolescents :

En monothérapie ou en association avec l'insuline :

- **GLUCOPHAGE 500 mg, comprimé pelliculé** peut-être utilisé chez l'enfant de plus de 10 ans et l'adolescent.
- La posologie initiale habituelle est **d'un comprimé de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine une 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 **metformine** est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

meilleur contrôle glycémique.

La posologie initiale habituelle de **chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou 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

- **Glucophage** 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

4.3. CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au chlorhydrate de metformine ou à l'un des excipients.
- Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/mn).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc, administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4).
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que : insuffisance cardiaque ou respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement.

Acidose lactique :

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 chlorhydrate de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par le chlorhydrate de 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 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.

gastro-intestinale. La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises.

- Hypersensibilité à la metformine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
 - Diabète acidocétosique, précoma diabétique.
 - Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale modérée (stade 3b) à sévère (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.

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 sévère 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), 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

<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>		<p>rubrique 4.3).</p> <p>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 bénéfique/risque au cas par cas ainsi que de la fonction rénale.</p>
	<p>Diagnostic :</p> <p>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.</p> <p>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, 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 le chlorhydrate de metformine et d'hospitaliser le malade d'urgence (voir rubrique 4.9).</p>	<p>Diagnostic</p> <p>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).</p> <p>Le médecin doit informer le patient du risque et des symptômes d'acidose lactique.</p>
	<p>Fonction rénale :</p> <p>Dans la mesure où le chlorhydrate de metformine est éliminé par le rein, la créatinine sérique doit être mesurée avant la mise en place du traitement, et contrôlée ensuite régulièrement :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 créatininémie est à la limite supérieure de la normale, ainsi que chez les sujets âgés. 	<p>Fonction rénale</p> <p>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 DFGe doivent être mesurés avant la mise en place du traitement, et contrôlés ensuite régulièrement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>La metformine est contre-indiquée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 45 mL/min ou un DFGe < 45</p>

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.

Administration de produits de contraste iodés :

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, le chlorhydrate de metformine doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale :

Le chlorhydrate de metformine doit être interrompu 48 heures avant

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).

une intervention chirurgicale programmée avec 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.

Enfants et adolescents :

Le diagnostic d'un diabète de type 2 doit être confirmé avant d'initier le traitement par le chlorhydrate de metformine.

Aucun effet du chlorhydrate de 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 du chlorhydrate de 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 du chlorhydrate de metformine chez ces enfants ne diffèrent 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 hypo-calorique.

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

- Le chlorhydrate de metformine administré seul ne provoque pas d'hypoglycémie, mais des précautions doivent être observées lorsqu'il est utilisé en association avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémifiants.

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 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 ces enfants ne diffèrent 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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par **le chlorhydrate de metformine**. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$, fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

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 : 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 **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.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

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 **le chlorhydrate de metformine**. Il est recommandé d'envisager une telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie

en association avec l'insuline ou avec d'autres antidiabétiques oraux (comme les sulfamides hypoglycémiantes ou les méglitinides).

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 : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$.

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

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

	<p>mégalo-blastique.</p> <p>Affections hépatobiliaires :</p> <p>Fréquence indéterminée : cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine.</p> <p>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.</p>	<p>telle étiologie lorsqu'un patient présente une anémie mégalo-blastique.</p> <p>Affections du système nerveux</p> <p>Fréquent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perturbation du goût. <p>Affections gastro-intestinales</p> <p>Très fréquent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Affections hépatobiliaires</p> <p>Très rare :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite disparaissant à l'arrêt du traitement par la metformine. <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <p>Très rare :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées comme érythème, prurit, urticaire. <p>Population pédiatrique</p> <p>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.</p>
--	--	--

	<p>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 chlorhydrate 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 du chlorhydrate de metformine par hémodialyse.</p>	<p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
--	--	---