

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GLYFERON® 850

Chlorhydrate de metformine

1.1 Dosage : 850 mg

1.2 Forme pharmaceutique : comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 850 de Chlorhydrate de metformine.
(Correspondre avec 662,9 mg de metformine base)

Excipients à effet notoire : aucun

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe.

4. DONNÉES 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 seuls ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique.

- Chez les adultes, Glyferon peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Chez les enfants de plus de 10 ans et les adolescents, Glyferon peut être utilisé en monothérapie ou en association avec l'insuline.

Une réduction des complications liées au diabète a été observée chez des patients adultes diabétiques de type 2 en surcharge pondérale traités par la metformine en première intention, après échec du régime alimentaire (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG $\geq$ 90 mL/min

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 à 3 fois par jour, administré pendant ou à la fin des repas.

- Après 10 à 15 jours, la posologie sera adaptée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
- La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 3 g par jour, en 3 prises distinctes.
- Si une substitution à un autre antidiabétique oral est envisagée, il convient d'arrêter la thérapeutique hypoglycémiante précédente, et de le substituer par la metformine à la posologie indiquée ci-dessus.

En association avec l'insuline

- Metformine et l'insuline peuvent être associés afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. La posologie initiale habituelle de chlorhydrate de metformine est de 500 mg ou de 850 mg 2 à 3 fois par jour, et la posologie de 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 la metformine doit être adaptée à la fonction rénale, et un contrôle régulier de celle-ci est nécessaire (voir rubrique 4.4).

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 à 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 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

Population pédiatrique***En monothérapie et en association avec l'insuline.***

- Glyferon peut être utilisé chez les enfants de plus de 10 ans et chez les adolescents.
- La posologie initiale habituelle est de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine 1 fois par jour, administrée pendant ou après les repas.
- Après 10 à 15 jours, la posologie doit être ajustée en fonction de la glycémie. Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
- La dose maximale recommandée de chlorhydrate de metformine est de 2 g par jour, en 2 ou 3 prises distinctes.

Mode d'administration

Par voie orale

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, telle que l'acidose lactique et l'acidocétose diabétique.
- Pré-coma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection grave, choc.
- Maladie pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (en particulier maladie aiguë ou aggravation d'une maladie chronique) 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. Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acide lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, 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 ($> 5 \text{ mmol/l}$) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite. La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG $< 30 \text{ mL/min}$ 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 moyennant une surveillance régulière des fonctions cardiaque et rénale. La metformine est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable (voir rubrique 4.3).

Administration d'un produit de contraste iodé

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

Interventions chirurgicales

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

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 analyses biologiques usuelles 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 augment avec la dose, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant les facteurs de risque pouvant causer une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence de vitamine B12 (p.ex. 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 la prudence est de mise lorsqu'il est utilisé en association avec l'insuline ou d'autres antidiabétiques oraux (p.ex. les sulfamides hypoglycémifiants ou les meglitinides).

Population pédiatrique

Le diagnostic d'un diabète sucré de type 2 doit être confirmé avant d'instaurer 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 par la metformine, 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 les enfants et les adolescents. Bien que l'efficacité et la tolérance de la metformine chez ces enfants ne diffèrent pas de l'efficacité et de la tolérance observées chez les enfants plus âgés et chez les adolescents, une prudence particulière est recommandée en cas de prescription à des enfants âgés de 10 à 12 ans.

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 nécessitant des 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.
- **Les médicaments possédant une activité hyperglycémiant intrinsèque (p.ex. glucocorticoïdes (voies systémique et locale) et sympathomimétiques)**
Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut s'avérer nécessaire, surtout au début du traitement. Si nécessaire, ajuster la posologie de la metformine pendant le traitement par le médicament concerné et lors de l'arrêt de celui-ci.
- **Transporteurs de cations organiques (OCT)**
La metformine est un substrat des transporteurs TCO1 et TCO2.
L'administration concomitante de metformine avec :
 - des inhibiteurs du transporteur TCO1 (p. ex. vérapamil) peut diminuer l'efficacité de la metformine,
 - des inducteurs du transporteur TCO1 (p. ex. rifampicine) peut augmenter l'absorption gastrointestinale et l'efficacité de la metformine,

- des inhibiteurs du transporteur TCO2 (p. ex. cimétidine, dolutégravir, ranolazine, triméthoprim, vandétanib, isavuconazole) peut diminuer l'élimination rénale de la metformine et donc mener à une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine,
- des inhibiteurs des transporteurs TCO1 et TCO2 (p. ex. crizotinib, olaparib) peut modifier l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc de rigueur lorsqu'on associe ces médicaments à la metformine, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car les concentrations plasmatiques de metformine peuvent augmenter. Si nécessaire, un ajustement de la dose de metformine peut être envisagé car les inhibiteurs/inducteurs des TCO peuvent modifier l'efficacité de la metformine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

La metformine n'a pas eu d'effet sur la fertilité de rats mâles ou femelles lorsqu'elle a été administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg / kg / jour, ce qui est environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, sur la base de comparaisons de la surface corporelle.

Grossesse

Une hypoglycémie non contrôlée pendant 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'indique 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 les nourrissons allaités. Cependant, étant donné que seules des données limitées sont disponibles, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la metformine. La décision d'interrompre l'allaitement doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement et du risque potentiel d'effets néfastes pour l'enfant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La monothérapie à la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie et n'a donc aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie lorsque la metformine est utilisée en association avec d'autres agents antidiabétiques (p.ex. sulfamides hypoglycémisants, l'insuline ou les méglitinides).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

- Au début du traitement, les effets indésirables les plus courants sont les nausées, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales et la perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas.
- Pour les prévenir, il est recommandé de prendre la metformine en 2 ou 3 doses quotidiennes et d'augmenter lentement les doses.
- Dans les données publiées et post-commercialisation ainsi que dans les études cliniques contrôlées menées auprès d'une population pédiatrique limitée âgées de 10 à 16 ans et traitées pendant un an, la notification d'événements indésirables était de nature et de gravité similaires à celles rapportées chez l'adulte.

Résumé tabulé des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec la metformine sont définis comme suit :

- très fréquent ($\geq 1/10$),
- fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$),
- peu fréquent (de $\geq 1/1000$ à $< 1/100$),
- rare (de $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$),
- très rare ($< 1/10000$),
- fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
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 tels que 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 de prendre la metformine en 2 ou 3 prises dans la journée, pendant ou après les repas. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.
Affections hépatobiliaires	Très rare	Notifications isolées d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou d'hépatite, disparaissant à l'arrêt de la metformine.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare	Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit, urticaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés auprès des autorités par les professionnels de santé est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été observé, même avec des doses de chlorhydrate de metformine atteignant 85 g, bien qu'une acidose lactique soit survenue dans de telles conditions. 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 consiste à éliminer les lactates et la metformine par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypoglycémiants. 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 ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

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

La metformine exerce son activité antihyperglycémiante par l'intermédiaire de multiple mécanismes:

- en réduisant la production hépatique de glucose, via l'inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.
- en augmentant l'action de l'insuline, la metformine améliore la captation et l'utilisation périphérique du glucose.
- modifie le « turnover » intestinal de glucose : la captation provenant de la circulation est augmentée et l'absorption provenant des aliments est diminuée.
- D'autres mécanismes attribuées à l'intestin : 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 est associée à un poids stable ou perte de poids modeste.

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 (GLUTs).

Efficacité et sécurité clinique

L'étude prospective randomisée UKPDS a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez des patients adultes présentant un diabète de type 2.

L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul, a montré :

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire 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 alimentaire 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 alimentaire 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 alimentaire seul 18 événements pour 1000 années-patients ($p=0,01$).

Le bénéfice en termes de résultat clinique n'a pas été démontré pour la metformine utilisé en seconde intention en association avec un sulfamide hypoglycémiant. Dans le diabète de type 1, l'association de la metformine avec l'insuline a été utilisée chez des patients sélectionnés, mais le bénéfice clinique de cette association n'a pas été formellement démontré.

Population pédiatrique

Des études cliniques contrôlées, menées dans une population pédiatrique limitée, âgée de 10 à 16 ans, traitée pendant un an, ont montré une réponse glycémique similaire à celle observée chez les adultes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration d'une dose orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine, la concentration plasmatique maximale (c_{max}) est atteinte en environ 2,5 heures (t_{max}). 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 était 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 recommandés de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C max) n'ont pas dépassé 5 µg/mL, même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé de 850 mg, on a 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 signification clinique de ces paramètres reste inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se répartit 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 litres.

Métabolisme

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 de la metformine. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit donc 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 les enfants 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. Étant donné que les posologies sont adaptées de façon individuelle en fonction du contrôle glycémique, ces résultats ont une pertinence clinique limitée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

carboxyméthylamidon sodique
povidone,
silice colloïdale,
amidon de maïs,
stéarate de magnésium.

Pellicule

hypromellose,
macrogol 6000,
propylène glycol,
talc,
dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés dans des blisters composés de polychlorure de vinyle (PVC) transparent recouvert de polyéthylène (PE) - chlorure de polyvinyle (PVDC) et de feuilles d'aluminium.

Les blisters sont placés avec une notice d'informations pour le patient dans une boîte en carton.

Boîte de 30 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste II. (Prescription renouvelable).

8. FABRICANT

Bilim İlaç San.ve Tic. A.Ş (Bilim Pharmaceuticals)

GOSB, 1900 Sokak, No: 1904, 41480, 41480 Gebze, Kocaeli, Turquie.

9. TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

10/2024