Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr**GLUCOPHAGE®**

Comprimés de chlorhydrate de metformine

Pour utilisation par voie orale

500 mg et 850 mg de chlorhydrate de metformine

Antihyperglycémiant oral

sanofi-aventis Canada Inc.

1755 Avenue Steeles Ouest

Toronto, ON

M2R 3T4

Date d'approbation :
2026-04-07

N° de contrôle de la présentation : 304566

®Marque déposée de Merck Santé. Utilisée sous licence.

Sanofi version 6.0 datée du 2026-04-07

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7. Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme	2026-03

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7

4.4 Administration 7

4.5 Dose oubliée 8

5 Surdose 8

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 9

7 Mises en garde et précautions 9

Généralités 9

Conduite et utilisation de machines 10

Considérations périopératoires 10

Fonction rénale 10

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 11

Santé reproductive 12

Fertilité 12

Surveillance et examens de laboratoire 12

Système endocrinien et métabolisme 13
Système nerveux 17
Système sanguin et lymphatique 17
7.1 Populations particulières 17
7.1.1 Grossesse 17
7.1.2. Allaitement 17
7.1.3. Enfants et adolescents 17
7.1.4. Personnes âgées 18
8. Effets indésirables 18
8.1. Aperçu des effets indésirables 18
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques 19
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation 20
9. Interactions médicamenteuses 21
9.1. Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.2. Interactions médicament-comportement 22
9.3. Interactions médicament-médicament 22
9.4. Interactions médicament-aliment 24
9.5. Interactions médicament-plante médicinale 24
9.6. Interactions médicament-examens de laboratoire 24
10. Pharmacologie clinique 24
10.1. Mode d'action 24
10.2. Pharmacodynamie 25
10.3. Pharmacocinétique 25
11. Conservation, stabilité et mise au rebut 25
Partie 2 : Renseignements scientifiques 26
13. Renseignements pharmaceutiques 26
14. Études cliniques 27
14.1. Études cliniques par indication 27
16. Toxicologie non clinique 28
Renseignements destinés aux patient·e·s 31

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

GLUCOPHAGE® (chlorhydrate de metformine) est indiqué pour :

- améliorer la maîtrise glycémique chez les patients adultes souffrant de diabète sucré de type 2 sensible au chlorhydrate de metformine, stable, léger et non susceptible d'entraîner une cétose, en complément à un régime alimentaire approprié, l'exercice et une perte pondérale, ou lorsqu'on ne peut avoir recours à l'insulinothérapie;
- être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents antidiabétiques.

1.1 Pédiatrie

(< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir **7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Populations particulières, Enfants et adolescents**).

1.2 Gériatrie

(≥ 65 ans) : Les études cliniques contrôlées portant sur l'emploi de GLUCOPHAGE n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes. GLUCOPHAGE est essentiellement excrété par le rein, et parce que le risque de réactions indésirables graves au médicament est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, GLUCOPHAGE doit uniquement être utilisé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir 2 **Contre-indications** et **7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale**). Parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale, GLUCOPHAGE doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés. Un traitement par GLUCOPHAGE ne doit pas être administré chez les patients de plus de 80 ans, à moins que la mesure de clairance de créatinine n'indique pas d'altération de la fonction rénale (voir **7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique, **7.1.4 Populations particulières, Personnes âgées** et **4 Posologie et administration**).

2 Contre-indications

GLUCOPHAGE (chlorhydrate de metformine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- diabète sucré instable ou insulinodépendant (type 1);
- acidose métabolique aiguë ou chronique, acidocétose diabétique avec ou sans coma, antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être traitée avec de l'insuline;
- antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants;
- altération de la fonction rénale ou méconnaissance de l'état de la fonction rénale, et créatininémie dépassant la limite supérieure de l'écart normal; néphropathie ou dysfonction rénale (évoquée par une créatininémie égale ou supérieure à 136 µmol/L

chez l'homme ou à 124 µmol/L chez la femme, ou encore par une anomalie de la clairance de la créatinine [< 60 mL/min]), pouvant être due à diverses affections, notamment le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde ou la septicémie (voir **7 Mises en garde et précautions**);

- consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique;
- dysfonction hépatique grave étant donné que cet état a été lié à certains cas d'acidose lactique : il convient généralement d'éviter d'administrer GLUCOPHAGE en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection;
- administration intravasculaire de produits de contraste iodés dans le cadre d'examens radiologiques. Il faut interrompre temporairement la prise de GLUCOPHAGE, car l'emploi de telles substances peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale (voir **7 Mises en garde et précautions**);
- collapsus cardiovasculaire et états pathologiques compliqués d'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent liés à une hyperlactacidémie;
- présence de facteurs de stress tels qu'une infection grave, une blessure ou une intervention chirurgicale ainsi que pendant la phase de récupération postopératoire;
- déshydratation grave ou choc;
- hypersensibilité ou allergie connue au chlorhydrate de metformine ou aux ingrédients qui entrent dans la composition de GLUCOPHAGE. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement** de la monographie de produit;
- grossesse et allaitement.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de GLUCOPHAGE (voir **7 Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique).
- Il faut conseiller au patient qui reçoit GLUCOPHAGE d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir **7 Système endocrinien et métabolisme,** Acidose lactique).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Il faut individualiser la posologie pour chaque patient diabétique et déterminer la dose minimale qui réduira la glycémie adéquatement dans chacun des cas, en visant des cibles glycémiques se rapprochant le plus possible de la normale. Il est recommandé d'instaurer le traitement à faibles doses que l'on augmentera graduellement par la suite pour réduire au minimum les symptômes gastro-intestinaux (voir **8 Effets indésirables, Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Appareil digestif**).

Au fil du temps, il est possible que les patients répondent de moins en moins bien au traitement par les hypoglycémiants oraux en raison de l'aggravation de leur diabète. Il est donc essentiel de procéder régulièrement à des évaluations cliniques et à des épreuves de laboratoire comportant un dosage de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1C}), afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir **7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme**, Perte de l'équilibre glycémique et **7 Surveillance et examens de laboratoire**).

Lorsque la dose maximale ne suffit pas à abaisser adéquatement la glycémie, une autre option thérapeutique doit être envisagée.

GLUCOPHAGE est essentiellement excrété par le rein, et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec le degré d'altération de la fonction rénale. L'emploi de GLUCOPHAGE est contre-indiqué chez les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale pour leur âge (voir **2 Contre-indications**).

Chez les patients âgés, GLUCOPHAGE doit être soigneusement adapté afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, parce que le vieillissement est associé à une altération de la fonction rénale et à un risque de développer une acidose lactique (voir **7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique). Il ne faut pas entreprendre un traitement par GLUCOPHAGE chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir **7.1.4 Populations particulières, Personnes âgées** et **7 Surveillance et examens de laboratoire**).

Il faut être prudent lors d'une administration concomitante de médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse) ou qui peuvent interférer avec l'élimination de GLUCOPHAGE, notamment les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, en raison du risque accru de développer une acidose lactique lors d'une administration concomitante (voir **9 Interactions médicamenteuses, Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

Un ajustement de la dose de GLUCOPHAGE doit être envisagé au besoin lorsque le traitement par GLUCOPHAGE est concomitant à la prise de médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères ou à celle de médicaments qui causent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement au début du traitement par le(s) médicaments qui peuvent causer une interaction et lorsque le traitement est interrompu (voir **9 Interactions médicamenteuses**, **Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

Passage d'autres antidiabétiques à la metformine

Aucune période de transition n'est généralement nécessaire lors du passage d'hypoglycémiants oraux standard à GLUCOPHAGE. Toutefois, dans le cas du chlorpropamide, il convient de faire preuve de prudence durant les deux premières semaines en raison de la longue période de rétention du chlorpropamide dans l'organisme, entraînant un chevauchement des effets médicamenteux et un risque d'hypoglycémie.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose est habituellement administré à raison de 500 mg, 3 ou 4 fois par jour, ou de 850 mg, 2 ou 3 fois par jour. La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 2,55 g.

4.4 Administration

Dans la mesure du possible, on prendra GLUCOPHAGE (chlorhydrate de metformine) avec des aliments pour réduire au minimum les troubles gastriques tels que les nausées et les vomissements.

Posologie pour les populations particulières :

Enfants (< 18 ans) : L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada; par conséquent, GLUCOPHAGE ne doit pas être utilisé dans la population pédiatrique (voir 1.1 Pédiatrie et **7 Mises en garde et précautions**, **7.1.3** Populations particulières, Enfants et adolescents).

Personnes âgées (> 65 ans) : GLUCOPHAGE doit être soigneusement ajusté chez les patients âgés afin d'établir la dose minimale pour un effet glycémique adéquat, en raison d'une fonction rénale altérée associée au vieillissement et du risque de développement d'acidose lactique (voir **7 Mises en garde et précautions**, **Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique). Chez les patients âgés, la dose initiale et d'entretien de GLUCOPHAGE doit être modérée, et tout ajustement de la posologie doit reposer sur une évaluation rigoureuse de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement et en règle générale, GLUCOPHAGE ne doit pas être dosé à la posologie maximale (voir **7 Mises en garde et précautions**, **7.1.4** Populations particulières, Personnes âgées).

Insuffisance rénale : GLUCOPHAGE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance

rénale, de fonction rénale inconnue, ou chez les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale pour leur âge, en raison du risque d'acidose lactique (voir **2 Contre-indications**).

Insuffisance hépatique : L'emploi de GLUCOPHAGE est contre-indiqué chez les patients atteints de trouble hépatique grave (voir **2 Contre-indications**) puisque dans certains cas le trouble hépatique grave est associé à une acidose lactique. GLUCOPHAGE ne devrait donc pas être administré à des patients dont les résultats cliniques ou les épreuves de laboratoire révèlent une maladie hépatique (voir **7 Mises en garde et précautions**, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique).

4.5 Dose oubliée

Si une dose de comprimés GLUCOPHAGE est oubliée, le patient doit attendre l'heure habituelle de la dose subséquente. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

5 Surdose

Il existe très peu de données sur le traitement du surdosage massif par GLUCOPHAGE (chlorhydrate de metformine). On pourrait dans un tel cas s'attendre à des réactions indésirables de plus forte intensité qu'à la normale, notamment les suivantes : troubles épigastriques, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaises et céphalées. Si ces symptômes persistent, il faut prendre les mesures afin d'éliminer l'hypothèse d'une acidose lactique. Le surdosage commande l'arrêt du traitement et des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées.

Des cas de surdosage de chlorhydrate de metformine ont été dénombrés, certains impliquant l'ingestion de plus de 50 g. Une hypoglycémie a été signalée dans quelque 10 % des cas sans qu'un lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine soit établi. Environ 32 % des cas de surdose de metformine s'accompagnaient d'une acidose lactique (voir **7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme**, Acidose lactique). La metformine se prête à la dialyse, sa vitesse d'élimination pouvant atteindre 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables. L'hémodialyse peut par conséquent être utile pour éliminer la metformine accumulée en cas de surdosage présumé.

Une pancréatite peut survenir dans le cas d'une surdose de metformine (voir **7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé de 500 mg de chlorhydrate de metformine	povidone et stéarate de magnésium Enrobage du comprimé : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose et polyéthylène glycol
	Comprimé de 850 mg de chlorhydrate de metformine	povidone et stéarate de magnésium

Description

Les comprimés pelliculés de GLUCOPHAGE contenant 500 mg de chlorhydrate de metformine sont blancs, ronds, biconvexes, rainurés sur une face et marqués « HMR » sur l'autre. Disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

Les comprimés GLUCOPHAGE contenant 850 mg de chlorhydrate de metformine sont blancs et oblongs; ils sont marqués en creux « HMR » sur une face et « 850 mg » sur l'autre. Disponible en flacons de 100 comprimés.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3« Encadré sur les mises en garde et précautions importantes »

Généralités

Sélection et suivi des patients

La sélection rigoureuse des patients est primordiale. Il est également primordial d'accorder une attention stricte au régime alimentaire et d'établir la posologie du médicament avec soin. La réalisation d'examens de suivi réguliers s'impose pendant toute la durée du traitement.

En présence de vomissements, il faut suspendre le traitement, éliminer la possibilité d'acidose lactique et reprendre le traitement avec prudence (voir **7 Acidose lactique** et **8 Effets indésirables**).

Il importe d'accorder une attention particulière aux complications précoces et tardives du diabète (voir **7 Surveillance et examens de laboratoire**).

GLUCOPHAGE doit être employé en concomitance avec un régime alimentaire approprié, et non à la place d'un tel régime.

Il faut cesser d'administrer GLUCOPHAGE en présence d'une affection intercurrente aiguë, par exemple, une dysfonction hépatique cliniquement significative, un collapsus cardiovasculaire, une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus aigu du myocarde ou toute autre affection compliquée d'hypoxémie.

Modification de l'état clinique du patient dont le diabète était auparavant équilibré

En présence d'anomalies des paramètres biologiques ou d'affection clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie) touchant un patient atteint de diabète auparavant bien équilibré grâce à la prise de GLUCOPHAGE, il faut chercher sans délai les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation du cas devrait comprendre le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de GLUCOPHAGE immédiatement et les mesures de soutien appropriées doivent être appliquées. Voir 7 Acidose lactique.

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) de toutes causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus aigu du myocarde et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été liés à l'acidose lactique et peuvent entraîner une azotémie pré-rénale. En présence de tels états, il faut abandonner immédiatement l'administration de GLUCOPHAGE.

Conduite et utilisation de machines

Les patients doivent être avisés de ne pas conduire un véhicule ni utiliser de machines lorsqu'ils sont exposés à un risque d'hypoglycémie (voir la section **7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme**, Hypoglycémie).

Considérations périopératoires

L'emploi de GLUCOPHAGE doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Il faut suspendre l'emploi de GLUCOPHAGE 2 jours avant l'intervention chirurgicale pour le reprendre seulement après que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement de ses reins a été vérifié.

Fonction rénale

Une partie substantielle de la dose de GLUCOPHAGE administrée étant excrétée par le rein, le risque d'accumulation de la metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte fonctionnelle rénale. En conséquence, le patient dont la créatininémie dépasse la limite supérieure de l'écart normal pondéré en fonction de l'âge ne devrait pas recevoir GLUCOPHAGE. Chez le patient âgé, il faut adapter soigneusement la dose administrée afin de déterminer la dose minimale permettant d'obtenir l'équilibre glycémique souhaité, car le vieillissement est associé au ralentissement de la

fonction rénale. Il faut surveiller régulièrement la fonction rénale du patient âgé qui reçoit GLUCOPHAGE et, en général, ne pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale (voir **4 Posologie et administration**).

Avant d'entreprendre le traitement par GLUCOPHAGE, puis tous les 6 mois par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale.

Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'une atteinte rénale, et le traitement doit être interrompu en présence de signes d'une telle atteinte.

On doit être particulièrement attentif à l'apparition potentielle d'une insuffisance rénale, par exemple, chez les personnes âgées, en cas de déshydratation, après l'instauration d'un traitement par un antihypertenseur, un diurétique ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine :

L'emploi concomitant de médicaments tels que les agents cationiques excrétés par l'intermédiaire des tubes urinifères peut entraîner une diminution de la fonction rénale, une altération notable des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de GLUCOPHAGE (voir **9 Interactions médicamenteuses**). Il faut donc employer ces agents avec prudence.

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés par injection intravasculaire (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et scintigraphie ou tomodensitométrie [TDM] avec produit de contraste intravasculaire) : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et a été liée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir **2 Contre-indications**). Par conséquent, il faut suspendre l'administration de GLUCOPHAGE au moment où avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement antidiabétique qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Comme l'altération de la fonction hépatique a été liée à certains cas d'acidose lactique, on devrait généralement éviter d'administrer GLUCOPHAGE en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire témoignant d'une telle affection.

Le traitement par GLUCOPHAGE est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction hépatique grave (voir **2 Contre-indications**).

La prise de metformine peut entraîner une pancréatite (voir 8 **Effets indésirables**, **Effets indésirables observés après la commercialisation**). Les cas de pancréatite rapportés se sont produits soit dans le contexte d'une surdose aiguë de metformine (voir **5 Surdose**), soit chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine qui ont présenté en même temps une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique, ce qui indique une accumulation de metformine dans l'organisme.

Santé reproductive

Veuillez consulter 2 Contre-indications, 7.1.1 Grossesse, 10.3 Pharmacocinétique, 16 Toxicologie non clinique.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité chez les humains n'est disponible.

Surveillance et examens de laboratoire

La réponse à tout traitement antidiabétique devrait faire l'objet d'une surveillance assurée par le dosage périodique de la glycémie à jeun et par la détermination de la concentration en hémoglobine glycosylée, le but visé consistant à ramener les valeurs de ces paramètres à l'intérieur de l'écart normal. Pendant l'adaptation posologique initiale, on peut se fonder sur la glycémie à jeun pour évaluer la réponse thérapeutique. Par la suite, il faudrait surveiller tant la glycémie que la concentration en hémoglobine glycosylée. Cette dernière mesure peut être particulièrement utile à l'évaluation de l'équilibre du diabète sur une longue période. Le dosage périodique de la glycémie dans le sang et/ou dans l'urine est nécessaire afin de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir **7 Mises en garde et précautions**, **Système endocrinien et métabolisme,** Perte de l'équilibre glycémique).

Une évaluation plus fréquente de la glycémie devrait être envisagée lorsque l'administration de GLUCOPHAGE est concomitante à celle de médicaments cationiques qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères ou à celle de médicaments qui causent une hyperglycémie ou une hypoglycémie, particulièrement au début du traitement avec le(s) médicaments qui peuvent causer une interaction (voir **9 Interactions médicamenteuses**, **Agents cationiques** et **Autres médicaments**).

Il est recommandé de procéder régulièrement à des examens cardiovasculaires, ophtalmologiques, hématologiques, hépatiques et rénaux (voir **7 Mises en garde et précautions**).

La surveillance initiale et périodique des paramètres sanguins (p. ex., concentration en hémoglobine, en hématocrite et numération des érythrocytes) et de la fonction rénale (créatininémie) devrait être réalisée au moins 1 fois par année (voir **7 Mises en garde et précautions**, **Système sanguin et lymphatique** et **Fonction rénale**). L'anémie mégaloblastique est rarement liée à l'emploi de GLUCOPHAGE, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B_{12} si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Des troubles de l'absorption de la vitamine B_{12} ont été rapportés dans quelques cas, et le traitement

prolongé par GLUCOPHAGE a été associé à une réduction de la concentration sérique de vitamine B_{12}. Il convient donc de mesurer périodiquement la concentration sérique de vitamine B_{12} chez les patients qui reçoivent un traitement prolongé par GLUCOPHAGE, particulièrement ceux qui souffrent d'anémie ou d'une neuropathie (voir **7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme,** Taux de vitamine B_{12}).

La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir **7 Mises en garde et précautions, Hypothyroïdie** et 8 **Effets indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation**).

Chez les patients qui reçoivent un traitement par la lévothyroxine pour l'hypothyroïdie, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée, particulièrement lorsque l'hormonothérapie est amorcée, modifiée ou interrompue (voir **7 Mises en garde et précautions, Hypothyroïdie**, **9 Interactions médicamenteuses, Lévothyroxine**).

Les personnes qui prennent la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K en concomitance avec GLUCOPHAGE doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) (voir **9 Interactions médicamenteuses**, **Autres médicaments**).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

Le risque d'hypoglycémie est nul chez le patient qui prend seulement GLUCOPHAGE dans des circonstances normales, mais l'hypoglycémie peut survenir si l'apport calorique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément d'autres agents hypoglycémiants ou de l'éthanol.

Le patient âgé, affaibli ou malnutri, ainsi que celui qui est atteint d'insuffisance surrénalienne, ou hypophysaire, ou d'insuffisance hépatique ou qui présente une intoxication alcoolique, est particulièrement vulnérable aux effets des hypoglycémiants. Il peut être difficile de dépister les cas d'hypoglycémie chez la personne âgée et chez celle qui prend des bêtabloquants.

Hypothyroïdie

La metformine entraîne une diminution du taux de thyréostimuline (la TSH qui maîtrise l'activité de la thyroïde) chez les patients souffrant d'hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir **8 Effets indésirables observés après la commercialisation**). La surveillance régulière des taux de TSH est nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie (voir **Surveillance et examens de laboratoire).**

Les résultats des études ont révélé que la metformine diminue les taux plasmatiques de TSH, souvent à des taux sous la normale lorsqu'elle est administrée à des patients atteints d'hypothyroïdie non traitée ou des patients atteints d'hypothyroïdie traitée efficacement avec la lévothyroxine. La diminution des taux plasmatiques de TSH induite par la metformine est administrée aux patients présentant un

fonctionnement normal de la thyroïde. Il semble que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH**.**

La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Il est nécessaire de surveiller régulièrement le taux de glycémie chez les patients atteints d'hypothyroïdie et traités par la lévothyroxine, en particulier lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est entreprise, modifiée ou arrêtée (voir **Surveillance et examens de laboratoire** et **9 Interactions médicamenteuses, Lévothyroxine**).

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant l'emploi de GLUCOPHAGE. Cette complication entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète sucré, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se définit par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la diminution du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL. Voir 2 Contre-indications et 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) et touche principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments. Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale. Il ne faut pas entreprendre un traitement par GLUCOPHAGE chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent que la fonction rénale est normale, étant donné que les patients sont plus susceptibles de développer une acidose lactique. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit GLUCOPHAGE, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace du médicament. De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de GLUCOPHAGE en présence de toute affection liée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la sepsie. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution notable de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer GLUCOPHAGE en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évocateurs d'une telle affection. Il faut conseiller au patient qui reçoit GLUCOPHAGE d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut renoncer temporairement à employer GLUCOPHAGE avant tout examen radiologique comportant l'injection intravasculaire de produits de contraste

radiomarqués ou toute intervention chirurgicale.

Souvent, l'installation de l'acidose lactique est discrète et s'accompagne seulement de symptômes vagues comme des malaises, de la myalgie, une gêne respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies résistant aux médicaments. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient devrait être averti qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration de GLUCOPHAGE jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Quelle que soit la dose administrée de GLUCOPHAGE, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au traitement une fois la glycémie du patient équilibrée. L'apparition tardive de tels symptômes peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave. Chez les patients qui reçoivent GLUCOPHAGE, des concentrations plasmatiques de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de l'écart normal, mais inférieures à 5 mmol/L, ne témoignent pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peuvent être imputables à d'autres causes, notamment au mauvais équilibre du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au dosage du lactate. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout patient diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut interrompre l'emploi de GLUCOPHAGE immédiatement et les mesures de soutien générales doivent être appliquées sans tarder en présence d'une telle acidose. Comme le chlorhydrate de metformine se prête à la dialyse (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée.

Le médecin doit apprendre au patient à reconnaître les symptômes pouvant témoigner de l'installation d'une acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de GLUCOPHAGE immédiatement et le patient doit être immédiatement hospitalisé.

Patients atteints de maladies mitochondriales connues ou soupçonnées :
Chez les patients atteints de maladies mitochondriales connues, comme l'encéphalomyopathie mitochondriale avec acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (*Maternally inherited diabetes and deafness*, MIDD), GLUCOPHAGE n'est pas recommandé en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant entraîner une aggravation de la maladie.
En cas de signes et de symptômes évocateurs d'un syndrome de MELAS ou de MIDD après la prise de GLUCOPHAGE, le traitement par GLUCOPHAGE doit être interrompu immédiatement et une évaluation diagnostique rapide doit être effectuée.

Perte de l'équilibre glycémique

Une perte temporaire de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, une blessure, une infection ou une intervention chirurgicale chez le patient dont le diabète était équilibré grâce à un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut se révéler nécessaire de suspendre la prise de GLUCOPHAGE pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de GLUCOPHAGE une fois l'épisode aigu terminé.

La capacité des antidiabétiques oraux de ramener la glycémie au taux cible diminue chez bien des patients après une certaine période. Ce phénomène, qui peut être attribuable à l'évolution de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la sensibilité au médicament, est appelé échec secondaire et diffère de l'échec primaire qui est dû à l'inefficacité du traitement initial.

En cas d'échec secondaire pendant l'emploi de GLUCOPHAGE, il convient d'envisager une autre option thérapeutique.

Taux de vitamine B_{12}

Des troubles de l'absorption de la vitamine B_{12} ont été signalés chez certains patients. Par conséquent, le dosage sérique de cette substance est conseillé, au moins tous les 1 ou 2 ans, chez le patient qui reçoit GLUCOPHAGE pendant une longue période.

Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 28 semaines, on a observé une diminution sous la normale du taux de vitamine B_{12} sérique auparavant normal chez environ 7 % des participants qui recevaient GLUCOPHAGE, sans relever d'autres manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement imputable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par GLUCOPHAGE ou à la prise de suppléments de vitamine B_{12}. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend GLUCOPHAGE (voir **Surveillance et examens de laboratoire**). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B_{12} ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) soient prédisposées à la baisse du taux de vitamine B_{12} sous la normale.

L'administration prolongée de GLUCOPHAGE a été associée à une diminution de la concentration sérique de vitamine B_{12}, laquelle peut causer une neuropathie périphérique. On a rapporté des cas graves de neuropathie périphérique avec le traitement par GLUCOPHAGE en lien avec une carence en vitamine B_{12} (voir 8 **Effets indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation**). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B_{12} (voir **Surveillance et examens de laboratoire**).

Système nerveux

Des cas graves d'encéphalopathie induite par la metformine ont été rapportés (voir 8 **Effets indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation**). Dans certains des cas rapportés, l'encéphalopathie n'était pas associée à une acidose lactique, une hypoglycémie ou une dysfonction rénale.

Système sanguin et lymphatique

Des cas graves d'anémie hémolytique induite par la metformine, ayant entraîné la mort dans certains cas, ont été rapportés (voir 8 **Effets indésirables, Effets indésirables observés après la commercialisation**). Deux mécanismes ont été décrits pour l'induction de l'anémie hémolytique auto-immune par la metformine : la formation d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine ou la formation d'autoanticorps. Il est conseillé de surveiller les paramètres hématologiques (voir **7 Surveillance et examens de laboratoire**).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

GLUCOPHAGE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **2 Contre-indications**).

L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie durant la grossesse. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée de GLUCOPHAGE durant la grossesse.

Administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain et calculée à partir de la surface corporelle), la metformine n'a aucun effet tératogène sur les petits de la rate et de la lapine. La détermination des concentrations fœtales de metformine a permis de constater que la barrière placentaire s'oppose partiellement au passage de ce produit. Étant donné que les résultats des études chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les effets d'un produit chez l'humain, l'emploi de GLUCOPHAGE est contre-indiqué chez la femme enceinte (voir **2 Contre-indications**).

La fertilité des rats mâles ou femelles n'a pas été affectée par la metformine lorsqu'elle a été administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui représente environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain selon des comparaisons de la surface corporelle.

7.1.2. Allaitement

GLUCOPHAGE est contre-indiqué durant l'allaitement (voir **2 Contre-indications**).

Les résultats d'études ayant porté sur l'emploi de la metformine chez la rate en lactation indiquent que ce produit est excrété dans le lait en concentration comparable à la concentration plasmatique de metformine. Le chlorhydrate de metformine est également excrété dans le lait maternel humain en très faibles quantités.

7.1.3. Enfants et adolescents

(< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir **1 Indications**).

7.1.4. Personnes âgées

(> 65 ans) : Les essais cliniques contrôlés ayant porté sur l'emploi de GLUCOPHAGE (chlorhydrate de metformine) ne comprenaient pas assez de participants âgés pour que l'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patient diffère de celle qui est observée chez le patient plus jeune. On sait que GLUCOPHAGE est excrété en grande partie par le rein, aussi il ne faut utiliser GLUCOPHAGE que chez le patient dont la fonction rénale est normale, étant donné que le risque d'effet indésirable grave est plus grand en présence d'atteinte rénale (voir 2 Contre-indications et **7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale**). Comme le vieillissement est lié au ralentissement de la fonction rénale, il faut employer GLUCOPHAGE avec plus de prudence à mesure que le patient vieillit. Il ne faut pas entreprendre un traitement par GLUCOPHAGE chez les patients de 80 ans et plus, à moins que les valeurs de la clairance de la créatinine ne démontrent aucune altération de la fonction rénale, étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de développer une acidose lactique (voir **7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme,** Acidose lactique). Il importe de déterminer soigneusement la dose administrée en se fondant sur la surveillance régulière et minutieuse de la fonction rénale. GLUCOPHAGE doit être soigneusement ajusté afin d'adapter soigneusement la dose minimale pour un effet glycémique adéquat. En général, il ne faut pas pousser l'adaptation posologique jusqu'à administrer la dose maximale de GLUCOPHAGE au patient âgé (voir **4 Posologie et administration, Personnes âgées**).

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

L'acidose lactique est un effet indésirable rare, mais grave, associée au traitement par GLUCOPHAGE (chlorhydrate de metformine). L'acidose lactique entraîne la mort dans environ 50 % des cas (voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique).

Les réactions indésirables les plus fréquemment associées au traitement par GLUCOPHAGE sont : diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, dyspepsie et flatulence.

Les réactions indésirables les plus courantes menant à l'interruption du traitement par GLUCOPHAGE sont des troubles gastro-intestinaux, décrits comme suit : diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale et dyspepsie.

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Les essais cliniques qui constituaient la base de l'approbation pour la soumission initiale de GLUCOPHAGE ne sont pas disponibles (voir **14 Études cliniques**).

Les effets indésirables suivants (une combinaison d'essais cliniques et de données après la commercialisation) ont été rapportés pour GLUCOPHAGE:

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés) (voir **7 Mises en garde et précautions** et **5 Surdose**).

Réactions gastro-intestinales : Très courants (> 1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulence et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent liés à l'emploi de GLUCOPHAGE et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément lors du traitement continu. Il peut parfois se révéler utile de réduire temporairement la dose administrée pour les atténuer.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de prendre GLUCOPHAGE à l'heure des repas (voir **4 Posologie et administration**, **4.1** Considérations posologiques).

Étant donné que la diarrhée et les vomissements peuvent être une cause de déshydratation et d'azotémie pré-rénale s'ils sont importants, il faut suspendre temporairement l'emploi de GLUCOPHAGE en présence de tels symptômes.

Pour ce qui est des patients dont le diabète est équilibré grâce à la prise de GLUCOPHAGE, la survenue de symptômes gastro-intestinaux vagues ne devrait pas être imputée au traitement antidiabétique, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue.

Organes des sens : Courants (≥ 1/100). Au cours de la mise en route du traitement, il est fréquent que les patients se plaignent d'une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

Réactions dermatologiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés). Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs, la fréquence d'éruption cutanée ou de dermatite était comparable à celle obtenue avec un placebo lors de la prise de GLUCOPHAGE seul, et à celle obtenue avec une sulfonylurée lors de la prise d'une association GLUCOPHAGE-sulfonylurée. La survenue de réactions cutanées telles qu'un érythème, du prurit ou de l'urticaire a été très rarement signalée.

Appareil circulatoire : Dans le cadre d'essais cliniques comparatifs d'une durée de 29 semaines, la concentration sérique de vitamine B_{12} a baissé sous la normale sans entraîner de symptôme chez environ 9 % des patients qui avaient reçu GLUCOPHAGE seul et chez 6 % de ceux qui recevaient l'association GLUCOPHAGE-sulfonylurée, sans que la concentration sérique d'acide folique ne diminue considérablement. Cependant, seulement 5 cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés chez les patients prenant de la metformine (aucun cas de la sorte dans le cadre des essais réalisés aux États-Unis), et la fréquence de neuropathie observée dans les essais cliniques n'a pas augmenté. Les données recueillies après la commercialisation font toutefois état de cas graves de neuropathie périphérique chez des patients sous GLUCOPHAGE présentant une carence en vitamine B_{12} (voir **7 Mises en garde et précautions**, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B_{12}).

Il arrive rarement que l'administration prolongée de metformine entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} et une baisse de la concentration sérique de cette vitamine (≥ 1/10 000 et < 1/1000). On recommande toutefois de prendre cette éventualité en considération chez les patients souffrant d'une anémie mégaloblastique.

Fonction hépatique : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés). La présence d'une anomalie fonctionnelle hépatique ou d'une hépatite ayant cédé à l'arrêt du traitement par la metformine a été documentée dans quelques cas isolés.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles de l'appareil circulatoire et du système lymphatique : Anémie hémolytique, ayant causé la mort dans certains cas (voir **7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique**).

Troubles gastro-intestinaux : Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale supérieure, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements

Troubles hépatobiliaires: Anomalies lors des tests de la fonction hépatique ou hépatite qui se résorbe après interruption de la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique induite par le médicament, hépatite, pancréatite (voir **7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**).

Investigations: Augmentation du taux d'acide lactique dans le sang

Diminution des taux de thyréostimuline chez les patients avec une hypothyroïdie traitée ou non traitée (voir **7 Mises en garde et précautions, Hypothyroïdie** et **Surveillance et examens de laboratoire**).

Troubles de la fonction neurologique :Encéphalopathie (voir **7 Mises en garde et précautions, Système nerveux**).

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique, diminution d'absorption de la vitamine B12 avec diminution des taux sériques lors d'une utilisation à long terme de la metformine, perte de poids, diminution de l'appétit

Neuropathie périphérique chez les patients qui présentent une carence en vitamine B_{12} (voir **7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme**, Taux de vitamine B_{12}).

Hypomagnésémie causée par la diarrhée.

Réactions de la peau et des tissus sous-cutanés : Photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée et urticaire.

9. Interactions médicamenteuses

9.1. Aperçu des interactions médicamenteuses

Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de GLUCOPHAGE, particulièrement les sulfonylurées utilisés dans le traitement du diabète. L'administration simultanée de GLUCOPHAGE et d'une sulfonylurée peut occasionner une réaction hypoglycémique, surtout chez le patient qui prend d'autres médicaments ayant eux-mêmes le pouvoir de potentialiser les effets des sulfonylurées, par exemple les sulfamides à action prolongée, les tuberculostatiques, la phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les salicylates, le probénécide et le propranolol.

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, les caractéristiques pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérées par la prise simultanée de metformine par le volontaire sain.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, aussi la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, est moins grande que dans le cas des sulfonylurées, qui se lient fortement à ces protéines.

9.2. Interactions médicament-comportement

Il faut conseiller au patient qui reçoit GLUCOPHAGE d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool entraîne la potentialisation des effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir **2 Contre-indications**). Le risque d'acidose lactique est augmenté en cas d'intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de produits médicinaux contenant de l'alcool.

9.3. Interactions médicament-médicament

Glyburide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des patients atteints de DNID, l'emploi concomitant de metformine et de glyburide n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamique de la metformine. On a cependant observé des diminutions hautement variables de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du glyburide en fonction du temps (ASC) et de la concentration maximale (C_{max}) de cette substance. Étant donné que l'étude comportait l'administration de doses uniques et compte tenu de l'absence de corrélation entre la concentration sanguine de glyburide et les effets pharmacodynamiques de ce produit, la portée clinique de l'interaction observée est nébuleuse.

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide s'est traduit par des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces 2 produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une augmentation de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des diminutions respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC habituellement observées après l'administration de furosémide seul, tandis que la demi-vie de ce produit a diminué de 32 % sans que l'élimination rénale du furosémide ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée relative à l'interaction consécutive à l'administration concomitante de metformine et de furosémide sur une longue période.

Nifédipine : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des augmentations respectives de 20 % et de 9 % de la C_{max} plasmatique de metformine et de l'ASC ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans que le délai d'obtention de la Cmax (T_{max}) et la demi-vie de ce produit ne soient altérés. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par l'intermédiaire des tubes urinifères peuvent interagir avec la metformine en concurrençant celle-ci pour l'accès au réseau de transport tubulaire du rein. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine à prise orale s'est produite chez des volontaires sains. Dans les études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces 2 agents, on a observé une élévation de 60 % des concentrations maximales plasmatique et sanguine globale de la metformine ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations plasmatique et sanguine globale de metformine. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine est sans effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Il est donc recommandé de surveiller attentivement l'état du patient (voir **7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire**) et d'adapter avec soin la dose de GLUCOPHAGE ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par l'intermédiaire des tubes urinifères (voir **4 Posologie et administration, Considérations posologiques**).

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut diminuer l'effet hypoglycémique de la metformine. Les taux de glycémie doivent être surveillés, particulièrement lorsque l'hormonothérapie thyroïdienne est amorcée, modifiée ou interrompue (voir **7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire**) et la dose de GLUCOPHAGE doit être ajustée au besoin (voir **4 Posologie et administration, Considérations posologiques**).

Autres médicaments

L'emploi d'autres médicaments tend à accroître la glycémie et peut entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types, les corticostéroïdes, les dérivés de la phénothiazine, les médicaments employés dans l'hormonothérapie substitutive comme la lévothyroxine, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques, l'isoniazide et les agonistes des récepteurs bêta-2. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent quant à eux diminuer la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit l'un de ces agents et GLUCOPHAGE afin de préserver l'équilibre glycémique. Une surveillance plus fréquente de la glycémie peut être nécessaire, surtout au début du traitement (voir **7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire**). Si nécessaire, ajuster la posologie de la metformine pendant le traitement avec le médicament correspondant et à son interruption (voir **4 Posologie et administration, Considérations posologiques**).

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à altérer la fonction rénale (voir **4 Posologie et administration, Considérations posologiques**).

On a fait état d'une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone, un anticoagulant, quand cet agent est administré en concomitance avec GLUCOPHAGE. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer une surveillance étroite pour le Rapport international normalisé (RIN) chez les personnes qui prennent de la phenprocoumone ou un autre anticoagulant antivitamine K si elles reçoivent simultanément GLUCOPHAGE (voir **7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire**). Chez ces personnes, l'arrêt du traitement par GLUCOPHAGE peut en outre provoquer un allongement important du temps de prothrombine, donc un accroissement du risque d'hémorragie.

9.4. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.5. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.6. Interactions médicament-examens de laboratoire

La réalisation d'examens radiologiques comportant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et a été associée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient de la metformine (voir **2 Contre-indications** **et** **7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale**).

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

GLUCOPHAGE (chlorhydrate de metformine) est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant, mais seulement chez l'humain et chez l'animal diabétique, et uniquement en présence de sécrétion d'insuline.

La metformine administrée seule aux doses thérapeutiques n'entraîne pas d'hypoglycémie chez l'humain ni chez l'animal non diabétique; un tel effet n'apparaît que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La metformine n'exerce aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, mais on a émis l'hypothèse qu'elle pourrait accroître le pouvoir d'action de l'insuline, ou encore favoriser la fixation de cette hormone sur les sites récepteurs périphériques. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline semble découler d'un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques à la surface des cellules.

10.2. Pharmacodynamie

Il existe peu de données sur la relation entre pharmacodynamique et pharmacocinétique, et l'effet de la metformine sur le contrôle de la glycémie ne peut donc pas être prédit à partir des seules données pharmacocinétiques. Les concentrations tissulaires de metformine dans les doubles sites cibles du foie et des muscles semblent fournir plus d'informations, et le compartiment profond de metformine approvisionnant ces tissus est essentiel et lié aux concentrations plasmatiques. Ce point de vue corrobore l'observation clinique voulant que l'action hypoglycémiante de la metformine prenne du temps pour pleinement s'exprimer et aussi que l'activité ne soit pas immédiatement perdue lors du retrait du médicament.

10.3. Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur environ 6 heures.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les érythrocytes. Le pic sanguin est plus faible que le pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges sont plus susceptibles de représenter un compartiment secondaire de distribution. Le volume moyen de distribution (Vd) se situait entre 63 et 276 l.

Métabolisme

La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'équilibre s'étend environ de 1 à 2 µg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine.

Élimination

Le médicament est excrété dans l'urine à une clairance rénale élevée d'environ 450 mL/min. La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination, durant laquelle est éliminée de 4 % à 5 % de la dose absorbée, est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Les comprimés GLUCOPHAGE doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 ºC et 30 ºC) dans un contenant hermétique.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

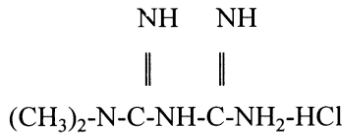
Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses : chlorhydrate de metformine

Nom chimique : chlorhydrate de N, N-diméthyl-biguanide

Formule moléculaire et masse moléculaire : 165,6

Structure (pour les produits biologiques)/formule développée : [image]



Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline blanche

Le chlorhydrate de metformine est soluble dans l'eau et dans l'alcool éthylique à 95 %. Il est presque insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

Caractéristiques du produit :

Point de fusion : entre 218 ºC et 220 ºC.

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Les données ayant étayé l'homologation de GLUCOPHAGE dans sa présentation initiale ne sont pas disponibles. La présente section expose plutôt les résultats d'une étude publiée sur l'innocuité et l'efficacité de la metformine.

Cette étude prospective avec randomisation (UKPDS) a établi les bienfaits à long terme d'une maîtrise intensive de la glycémie chez des patients adultes atteints du diabète de type 2. L'analyse des résultats des patients accusant une surcharge pondérale qui ont été traités par la metformine après l'échec d'un régime alimentaire seul a révélé :

- Une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 manifestations/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (43,3 manifestations/1000 années-patients), p = 0,0023, et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (40,1 manifestations/1000 années-patients), p = 0,0034.

- Une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe metformine (7,5 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (12,7 cas/1000 années-patients) (p = 0,017) (aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline).

- Une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe metformine (13,5 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (20,6 cas/1000 années-patients) (p = 0,011), et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (18,9 cas/1000 années-patients) (p = 0,021).

- Une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe metformine (11 cas/1000 années-patients) par comparaison avec le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (18 cas/1000 années-patients) (p = 0,01) (aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes ayant eu droit à un traitement intensif par une sulfonylurée ou l'insuline).

- Aucune différence significative n'a été notée entre le groupe metformine et le groupe soumis uniquement à un régime alimentaire pour ce qui est des autres paramètres d'évaluations combinés (AVC, angiopathie périphérique et complications microangiopathiques).

16. Toxicologie non clinique

Toxicité générale

1. Toxicité chez l'animal

	Dose unique (DL_{50})	
Animal	Voie sous-cutanée	Voie orale
Souris	225 mg/kg	3500 mg/kg
Poulet	150 mg/kg	
Rat	300 mg/kg	1000 mg/kg
Lapin	150 mg/kg	350 mg/kg
Cobaye	150 mg/kg	500 mg/kg

Toxicité chronique

A) L'administration de metformine n'a occasionné aucun effet toxique organique aux doses suivantes :

Rat	125 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Lapin	100 mg/kg	par voie orale pendant 1 an
Chien	50 mg/kg	par voie sous-cutanée pendant 2 ans

On n'a constaté aucun effet toxique organique à court ou à long terme chez les espèces animales étudiées.

B) Des chercheurs ont étudié durant 9 mois les effets de la metformine chez 80 rats mâles et femelles, répartis en 4 groupes traités aux doses suivantes :

1er groupe	groupe témoin
2e groupe	150 mg/kg par voie orale
3e groupe	300 mg/kg par voie orale
4e groupe	300 mg/kg par voie orale, accroissement de la dose quotidienne de 100 mg/kg tous les 15 jours

Les chercheurs ont pu constater que la metformine était très bien tolérée par les rats, même à de très fortes doses. Ils n'ont observé aucune lésion attribuable au médicament.

C) Une étude sur la toxicité chronique d'une durée de 9 mois a été menée chez 16 chiens beagle, malgré l'intolérance complète avérée de cette espèce de chien aux hypoglycémiants administrés par voie orale. Des troubles trophiques et neurologiques accompagnés de cachexie ont rapidement entraîné la mort des chiens. Au cours des périodes d'administration de la metformine, les résultats des analyses de laboratoire étaient normaux. Les concentrations enzymatiques étaient quelque peu élevées, mais il est difficile de leur attribuer une portée pathologique, étant donné que les valeurs obtenues pour le groupe témoin étaient du même ordre.

Les examens anatomo-pathologiques ont révélé une dénutrition extrême chez tous les animaux traités par la metformine. On a constaté une atrophie tissulaire très prononcée dans tous les organes, surtout en ce qui a trait au tissu adipeux. La cachexie semble avoir causé la mort dans tous les cas.

2. Toxicité chez l'humain

Aucun effet indésirable sur la fonction hépatique ou rénale, sur le système hématopoïétique ou sur les vaisseaux sanguins n'a été rapporté chez l'humain à la suite de l'administration de metformine.

La fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients) chez les personnes qui reçoivent de la metformine.

L'administration successive de phenformine et de metformine a permis de mettre au jour une différence fondamentale entre ces 2 biguanides quant à leur effet sur la lactacidémie. Dans certains cas, une hyperlactacidémie est survenue après l'administration de phenformine chez des patients dont la lactacidémie était demeurée normale au cours d'un traitement par la metformine. Dans d'autres cas, l'hyperlactacidémie observée pendant un traitement par la phenformine a régressé lorsqu'on a remplacé ce médicament par la metformine. La prise de metformine peut elle aussi provoquer une hausse de la lactacidémie, mais cette hausse sera moins significative sur le plan clinique que celle entraînée par l'emploi de phenformine.

Toxicologie particulière

Effets tératogènes

Des études de tératologie ont été menées chez des rates albinos, qu'on avait réparties en 3 groupes.

On n'a relevé aucune malformation congénitale, même chez les petits des rates traitées à des doses élevées. Le nombre d'animaux était le même dans chacun des groupes étudiés.

Les taux de décès étaient à peu près les mêmes pour les trois groupes ayant reçu de la metformine et pour le groupe témoin. Le nombre de naissances vivantes était cependant légèrement plus faible dans les 2 groupes traités que dans le groupe témoin. De plus, la fréquence des portées de plus de 10 ratons vivants était un peu plus élevée dans ces groupes que dans le groupe témoin. Au moment du sevrage, le poids des ratons nés de mères traitées par la metformine était en outre inférieur au poids des ratons issus du groupe témoin.

Les différences observées n'étaient pas significatives sur le plan statistique. Il n'y avait aucune différence entre les groupes quant à la mortinatalité. Le nombre de décès survenus après la naissance était légèrement plus élevé dans les groupes traités par la metformine que dans le groupe témoin, mais la mortalité moyenne ne différait pas de façon significative entre ces groupes ($p < 0,05$).

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrGLUCOPHAGE®

Comprimés de chlorhydrate de metformine

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **GLUCOPHAGE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **GLUCOPHAGE**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- L'emploi de GLUCOPHAGE peut, dans de rares cas, donner lieu à une complication grave appelée **acidose lactique**, qui est susceptible de mettre votre vie en danger (voir la section Acidose lactique ci-dessous).
- Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par GLUCOPHAGE (voir la section Acidose lactique ci-dessous).

À quoi sert GLUCOPHAGE :

On emploie GLUCOPHAGE, en complément d'un régime alimentaire, d'un programme d'exercice et d'une perte de poids appropriés, pour traiter l'hyperglycémie chez les adultes souffrant de diabète sucré de type 2. GLUCOPHAGE peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments contre le diabète.

Comment fonctionne GLUCOPHAGE :

GLUCOPHAGE est un médicament contenant de la metformine qui aide à maîtriser votre glycémie.

GLUCOPHAGE n'aide que les personnes qui ont déjà de l'insuline dans leur corps. Il améliore l'efficacité de l'insuline, mais ne peut pas remplacer complètement l'insuline.

GLUCOPHAGE peut agir en créant davantage de récepteurs d'insuline sur vos cellules, auxquels l'insuline peut se fixer pour maîtriser la glycémie.

Les ingrédients de GLUCOPHAGE sont :

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de metformine.

Ingrédients non médicinaux : povidone et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé de 500 mg contient du dioxyde de titane, de l'hydroxypropyl méthylcellulose et du polyéthylène glycol.

GLUCOPHAGE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés ; 500 mg, 850 mg

N'utilisez pas GLUCOPHAGE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de metformine ou à un autre des ingrédients de ce médicament;
- vous êtes atteint d'un diabète sucré de type 1 instable ou insulinodépendant;
- vous souffrez d'une acidose métabolique (lorsque votre sang devient trop acide);
- vous souffrez d'une acidocétose diabétique (lorsque votre corps ne parvient pas à utiliser le sucre de manière adéquate et commence alors à décomposer les graisses pour produire de l'énergie) avec ou sans coma;
- vous avez eu une acidocétose avec ou sans coma;
- vous avez des antécédents d'acidose lactique (trop grande quantité d'acide dans le sang);
- vous consommez beaucoup d'alcool (boire régulièrement de l'alcool ou parfois consommer beaucoup d'alcool, boire de manière excessive [« calage d'alcool »]);
- vous avez des problèmes de foie graves;
- vous avez des problèmes de rein;
- vous êtes stressé, souffrez d'une infection grave ou avez un traumatisme;
- vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous présentez un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine);
- vous êtes atteint d'une maladie qui peut causer l'hypoxémie (faible niveau d'oxygène dans le sang), par exemple lorsque le cœur et les poumons ne délivrent pas suffisamment d'oxygène dans le corps (insuffisance cardiorespiratoire).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser GLUCOPHAGE, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes âgé de 80 ans ou plus et que vous n'avez pas subi de test visant à évaluer votre fonction rénale;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez subi un trouble grave, comme une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral.
- si vous commencez à souffrir ou constatez une aggravation d'une maladie cardiaque ou d'une insuffisance cardiaque;
- si vous avez des problèmes de thyroïde;
- si vous présentez de faibles taux sanguins de vitamine B12 ou de calcium.

Autres mises en garde :

Faible taux de vitamine B12 : GLUCOPHAGE peut faire baisser votre taux de vitamine B12. Cela peut vous causer des picotements dans les mains et les pieds (appelés **neuropathie périphérique**).

Acidose lactique :Cela peut se produire si la metformine, l'ingrédient actif de GLUCOPHAGE, s'accumule dans votre sang. Il s'agit d'un effet secondaire rare, mais grave. L'accumulation d'acide lactique peut causer de graves dommages et peut être mortelle chez jusqu'à la moitié des personnes qui la développent. Si vous présentez une acidose lactique, vous devrez peut-être être hospitalisé pour recevoir un traitement.

Si vous présentez les symptômes suivants, arrêtez de prendre GLUCOPHAGE et communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé :

- Sensation de grande faiblesse et de fatigue
- Douleur musculaire inhabituelle
- Difficulté à respirer
- Maux d'estomac accompagnés de nausées et de vomissements ou diarrhée
- Sensation de froid, en particulier dans les bras et les jambes
- Étourdissements ou sensation de tête légère
- Rythme cardiaque lent ou irrégulier
- État de santé qui change soudainement

Vous avez plus de chances de présenter une acidose lactique si vous :

- souffrez de graves problèmes rénaux ou hépatiques;
- souffrez d'insuffisance cardiaque congestive qui nécessite un traitement par des médicaments;
- avez plus de 80 ans;
- souffrez de déshydratation;
- présentez de faibles taux d'oxygène dans le sang;
- souffrez d'une infection grave;
- buvez beaucoup d'alcool (très souvent ou sur une courte période, lors de « calage d'alcool »);
- subissez une intervention chirurgicale;
- subissez des examens radiographiques comportant l'injection de colorants ou de produits de contraste;
- êtes atteint ou pensez être atteint d'une maladie mitochondriale (une maladie transmise à la naissance touchant les mitochondries). Pour ces patients, la prise de GLUCOPHAGE augmente le risque d'acidose lactique et peut entraîner une aggravation de la maladie mitochondriale.

Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : GLUCOPHAGE cause rarement une hypoglycémie. Cela peut se produire si :

- vous êtes une personne âgée;
- vous ne mangez pas assez;
- vous buvez de l'alcool;
- vous faites beaucoup d'exercice et ne mangez pas assez;
- vous prenez d'autres médicaments qui abaissent la glycémie;
- vous avez également des problèmes surrénaux, hypophysaires ou hépatiques.

Conduite et utilisation de machines : Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machines si vous présentez un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).

Intervention chirurgicale : Si vous devez subir une intervention chirurgicale majeure, arrêtez de prendre GLUCOPHAGE 2 jours avant l'intervention. Vous le reprendrez une fois que vous mangerez et boirez à nouveau normalement.

Examens d'imagerie ou radiographies nécessitant des produits de contraste : Si vous devez passer un examen d'imagerie nécessitant l'utilisation d'un produit de contraste, arrêtez de prendre GLUCOPHAGE 2 jours avant l'examen. Votre professionnel de la santé vous dira quand le reprendre après l'examen.

Analyses et examens physiques :Avant et pendant le traitement par GLUCOPHAGE, votre professionnel de la santé vous soumettra à des analyses de sang. Ces examens seront répétés régulièrement. Les résultats vous indiqueront dans quelle mesure votre foie, vos reins et votre thyroïde fonctionnent et la quantité de vitamine B12 dans votre sang. Ces analyses vérifieront également comment GLUCOPHAGE affecte votre sang et votre glycémie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé de toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec GLUCOPHAGE :

- Autres médicaments contre le diabète tels que le glyburide;
- Médicament utilisé pour traiter le paludisme, appelé quinine;
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, y compris la nifédipine, l'amlodipine, la félodipine, le vérapamil et le diltiazem (bloqueurs des canaux calciques) ainsi que les inhibiteurs de l'ECA;
- Médicaments utilisés pour réduire l'excès de liquide dans l'organisme, y compris le furosémide, le triamtérène et l'amiloride. On les appelle aussi diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau);
- Médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque, appelé digoxine;
- Médicament utilisé pour traiter la douleur, appelé morphine;
- Médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers comme le procaïnamide et la quinidine;
- Médicament utilisé pour réduire l'acidité de l'estomac, appelé ranitidine;
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes comme le triméthoprime et la vancomycine;
- Médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins (appelés « anticoagulants »), y compris la phenprocoumone et d'autres anticoagulants antivitamine K;

- Les médicaments qui peuvent causer une hyperglycémie et qui peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique, y compris :
    - les corticostéroïdes comme la prednisone;
    - les médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux et émotionnels, y compris les phénothiazines;
    - un médicament de substitution de l'hormone thyroïdienne, appelé lévothyroxine;
    - les hormones féminines, à savoir l'œstrogène ou l'œstrogène associé à un progestogène;
    - les médicaments contraceptifs pris par voie orale;
    - un médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie, appelé phénytoïne;
    - un médicament utilisé dans la prévention et le traitement de la carence en niacine, appelé acide nicotinique;
    - les médicaments utilisés pour stimuler le système nerveux sympathique, appelés sympathomimétiques;
    - un médicament utilisé dans le traitement des infections par la tuberculose active, appelé isoniazide;
    - les médicaments contre l'asthme comme le salbutamol ou le formotérol.

Comment utiliser GLUCOPHAGE :

- Prenez GLUCOPHAGE en respectant à la lettre les instructions de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de lui si vous n'êtes pas certain.
- Prenez les comprimés avec des aliments pour réduire les nausées et les vomissements.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé vous indiquera la dose de GLUCOPHAGE à prendre et le moment pour ce faire.

Surdose :

Si vous prenez trop de GLUCOPHAGE, vous pourriez ressentir des maux d'estomac, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la somnolence, de la faiblesse, des étourdissements, un malaise et des maux de tête.

Une acidose lactique peut également survenir. Il s'agit d'une affection grave mettant la vie en danger.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de GLUCOPHAGE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre les comprimés de GLUCOPHAGE, sautez la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation de GLUCOPHAGE :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez GLUCOPHAGE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- la diarrhée;
- les nausées;
- les vomissements;
- les douleurs et ballonnements abdominaux;
- les brûlures d'estomac;
- l'altération du goût;
- les gaz; et
- la perte d'appétit.
- les rougeurs cutanées, les démangeaisons et l'urticaire.

GLUCOPHAGE peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé vous soumettra à des analyses de sang pendant votre traitement et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Acidose lactique (une accumulation d'acide lactique dans le sang pouvant provoquer la mort ou une mortalité cardiovasculaire et s'accompagnant de symptômes tels que) : faiblesse, fatigue ou inconfort marqué, douleur musculaire inhabituelle, difficulté à respirer, dérangements d'estomac inhabituels ou inattendus, douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements ou de diarrhée, sensation de froid, étourdissements ou sensation de tête légère, irrégularité ou ralentissement du rythme cardiaque			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense prolongée, parfois accompagnée de vomissements; la douleur peut irradier dans le dos.			√
Anémie hémolytique (destruction trop rapide des globules rouges, que la moelle osseuse n'arrive pas à remplacer) : la fatigue, un teint pâle, un rythme cardiaque rapide, un essoufflement, une urine foncée, des frissons et des maux de dos.			√
Encéphalopathie (affection du cerveau qui altère gravement la pensée) : une faiblesse musculaire localisée, une altération du jugement ou des difficultés de			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
concentration, des spasmes involontaires, des tremblements, de la difficulté à parler ou à avaler et des convulsions.			
Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : un engourdissement progressif, des picotements ou des fourmillements aux pieds ou aux mains et qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras, des douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles ou une sensation de froid douloureux ou de brûlure, une sensibilité extrême au toucher, un manque de coordination et des chutes, une faiblesse musculaire ou une paralysie lorsque des nerfs moteurs sont atteints.			√
Très rare			
Maladie mitochondriale (une maladie affectant les composants produisant de l'énergie dans les cellules) : convulsions, réduction des capacités mentales d'une personne (trous de mémoire, difficulté à se concentrer, difficulté à trouver des mots ou à suivre des conversations, mauvais jugement ou mauvaise prise de décision, confusion), difficulté à bouger le corps, douleur ou faiblesse musculaire, douleur, engourdissement, migraine, surdité.			✓
Troubles du foie : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de l'abdomen, nausées ou		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.			
Inconnue			
Hypothyroïdie (thyroïde hypoactive/faible) : prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage bouffi, menstruations plus abondantes que la normale ou irrégulières, hypertrophie de la glande thyroïde.		✓	
Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : peau rouge et qui démange lorsqu'elle est exposée à la lumière du soleil.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Les comprimés GLUCOPHAGE doivent être conservés à la température ambiante (entre 15 ºC et 30 ºC) dans un contenant hermétique. Vous devez jeter tout médicament dont la date de péremption est expirée ou dont vous n'avez plus besoin. Informez-vous auprès de votre pharmacien pour savoir comment en disposer de façon sécuritaire.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur GLUCOPHAGE :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (www.sanofi.com/fr/canada) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent feuillet a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-04-07

®Marque déposée de Merck Santé. Utilisée sous licence.