Novonorm

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoNorm 0,5 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,5 mg de répaglinide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés de répaglinide sont blancs, ronds, bombés et gravés avec le logo de Novo Nordisk (taureau Apis).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le répaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte, lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques adultes de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule.

Le traitement doit être débuté en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le répaglinide doit être administré avant les repas et sa posologie adaptée individuellement afin d'optimiser le contrôle glycémique. En plus de l'autosurveillance de la glycémie et/ou de la glycosurie par le patient, la glycémie du patient doit être contrôlée périodiquement par le médecin afin de déterminer la dose minimale efficace pour le patient. Le taux d'hémoglobine glyquée est aussi un indicateur de contrôle de la réponse du patient au traitement. Des contrôles périodiques sont nécessaires afin de détecter un effet antidiabétique insuffisant à la dose maximale recommandée (échec primaire) et pour détecter une réduction d'efficacité de la réponse hypoglycémiante après une période initiale d'efficacité (échec secondaire).

L'administration à court terme de répaglinide pourra se révéler suffisante en cas de déséquilibre glycémique transitoire chez les patients diabétiques de type 2 qui réagissent habituellement bien au régime alimentaire.

Dose initiale

La posologie doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.
La dose initiale recommandée est de 0,5 mg. On attendra une ou deux semaines avant de procéder à l'adaptation éventuelle des doses (selon la réponse glycémique).
Pour les patients précédemment traités par un autre antidiabétique oral, la dose initiale recommandée est de 1 mg.

Dose d'entretien

La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg, à prendre aux principaux repas.
La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg.

Populations particulières

Patients *âgés*
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans.

Insuffisance rénale
Le répaglinide n'est pas affecté en cas d'altération de la fonction rénale (voir rubrique 5.2).
Huit pour cent d'une dose de répaglinide est excrétée par les reins et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez ces patients.

Insuffisance hépatique
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients débilités ou dénutris
Chez les patients débilités ou dénutris, la posologie initiale et d'entretien doit être minimale et prudemment adaptée afin d'éviter les hypoglycémies.

Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux
Les patients prenant d'autres antidiabétiques oraux peuvent être transférés directement au répaglinide. Cependant, il n'existe aucun rapport de posologie précis entre le répaglinide et les autres antidiabétiques oraux. La dose initiale maximale recommandée chez les patients transférés au répaglinide est de 1 mg, à prendre immédiatement avant les repas principaux.

Le répaglinide peut être prescrit en association avec la metformine lorsque celle-ci, administrée seule, ne suffit pas à assurer une régulation correcte de la glycémie. Dans ce cas, la dose de metformine doit être maintenue et le répaglinide doit être administré simultanément. La dose initiale de répaglinide est de 0,5 mg, à prendre avant les principaux repas. L'adaptation des doses dépend de la réponse glycémique, comme pour la monothérapie.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du répaglinide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le répaglinide doit être pris avant les principaux repas (administration préprandiale).

Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas (c'est-à-dire une administration préprandiale aux 2, 3 ou 4 repas par jour). Les patients qui sautent un repas (ou qui prennent un repas supplémentaire) doivent être informés de supprimer (ou ajouter) une dose correspondant à ce repas.

En cas d'utilisation concomitante avec d'autres principes actifs, se référer aux rubriques 4.4 et 4.5 pour adapter la posologie.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au répaglinide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Diabète de type 1, peptide C négatif.
- Acidocétose diabétique, avec ou sans coma.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Utilisation concomitante de gemfibrozil (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

Le répaglinide est réservé aux cas où l'hyperglycémie et les symptômes de diabète persistent malgré un régime alimentaire adéquat, de l'exercice physique et une perte de poids.

Lorsqu'un patient stabilisé par un antidiabétique oral quelconque subit un stress de type fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale, une perte du contrôle glycémique peut survenir. Durant ces périodes, il pourra être nécessaire d'interrompre la prise de répaglinide et d'administrer temporairement de l'insuline.

Hypoglycémie

Le répaglinide peut, comme les autres insulino-sécrétagogues, induire une hypoglycémie.

Association avec d'autres insulino-sécrétagogues

L'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux finit par s'atténuer avec le temps chez de nombreux patients. Ceci peut être dû à une aggravation du diabète ou à une diminution de la réponse au médicament. Ce phénomène est appelé échec secondaire, pour le distinguer de l'échec primaire au cours duquel le médicament est inefficace dès sa première utilisation chez un patient donné. Avant de classer un patient en échec secondaire, on évaluera les possibilités d'ajustement de la dose et on contrôlera le suivi du régime alimentaire et de l'exercice physique.

Le répaglinide agit par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique avec une courte durée d'action sur les cellules β. L'utilisation du répaglinide en cas d'échec secondaire d'un autre insulino-sécrétagogue n'a pas été évaluée dans les essais cliniques.
Il n'a été réalisé aucun essai évaluant l'association avec d'autres insulino-sécrétagogues.

Association avec l'insuline Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ou avec les thiazolidinediones

Des essais en association avec l'insuline NPH ou les thiazolidinediones ont été réalisés. Cependant, le rapport bénéfice risque reste à établir en comparaison avec d'autres associations thérapeutiques.

Association avec la metformine

Le traitement associé avec la metformine augmente le risque d'hypoglycémie.

Syndrome coronarien aigu

L'utilisation du répaglinide peut être associée à une augmentation de l'incidence du syndrome coronarien aigu (par exemple l'infarctus du myocarde), voir rubriques 4.8 et 5.1.

Utilisation concomitante d'autres substances

Le répaglinide doit être utilisé avec précaution ou évité chez des patients prenant des médicaments ayant une action sur le métabolisme du répaglinide (voir rubrique 4.5). Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Un certain nombre de médicaments est connu pour interagir avec le métabolisme du répaglinide. Les interactions possibles doivent donc toujours être prises en compte par le médecin :

Les données *in vitro* montrent que le répaglinide est essentiellement métabolisé par le CYP2C8, mais également par le CYP3A4. Les données cliniques chez des volontaires sains confirment le fait que le CYP2C8 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du répaglinide, le CYP3A4 jouant un rôle mineur. La contribution relative du CYP3A4 peut néanmoins augmenter si le CYP2C8 est inhibé. Par conséquent, le métabolisme, et donc la clairance du répaglinide, peuvent être modifiés par les substances inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450. Un suivi particulier devra être entrepris lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 et du 3A4 sont administrés simultanément avec le répaglinide.

Les données *in vitro* montrent que le répaglinide semble être un substrat permettant sa capture active par le foie (via une protéine de transport des anions organiques dénommée OATP1B1). Les substances qui inhibent la protéine de transport OATP1B1 peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du répaglinide, comme cela a été démontré avec la ciclosporine (voir ci-dessous).

Les substances suivantes peuvent accentuer et/ou prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide : gemfibrozil, clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, triméthoprime, ciclosporine, déférasirox, clopidogrel, autres antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants non sélectifs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), salicylés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), octréotide, alcool et stéroïdes anabolisants.

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a multiplié l'aire sous la courbe du répaglinide (ASC) par 8,1 et la C_{max} du répaglinide par 2,4. Sa demi-vie a été prolongée de 1,3 heures à 3,7 heures, ce qui pourrait augmenter et prolonger l'effet hypoglycémiant du répaglinide, et la concentration plasmatique du répaglinide à 7 heures a, quant à elle, été multipliée par 28,6 par le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de gemfibrozil et de répaglinide est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de triméthoprime (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC, de la C_{max} et du $t_{1/2}$ du répaglinide (respectivement de 1,6 fois, 1,4 fois et 1,2 fois) sans effets statistiquement significatifs sur la glycémie. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose sub-thérapeutique de répaglinide. Comme le profil de sécurité de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de

triméthoprime, l'utilisation concomitante de triméthoprime et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 mais également du CYP2C8, agit à la fois comme inducteur et comme inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un pré-traitement de sept jours par la rifampicine (600 mg), suivi par l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 4 mg) au septième jour a réduit l'ASC de 50 % (résultat de l'action inductrice et inhibitrice combinée). Lorsque le répaglinide a été administré 24 heures après la dernière dose de rifampicine, une réduction de 80 % de l'ASC du répaglinide a été observée (action inductrice seule). L'administration concomitante de rifampicine et de répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la dose du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inhibitrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à deux semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis, puissent présenter un effet similaire.

L'effet du kétoconazole, un représentant type des inhibiteurs compétitifs puissants du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du répaglinide a été étudié chez des sujets sains. L'administration concomitante de 200 mg de kétoconazole et de répaglinide (dose unique de 4 mg) a multiplié par 1,2 l'ASC et la C_{max} du répaglinide, le profil glycémique variant de moins de 8 %. L'administration concomitante de 100 mg d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4, chez des volontaires sains a également multiplié l'ASC par 1,4. Aucun effet significatif sur la glycémie n'a été observé chez des volontaires sains. Lors d'une étude d'interaction chez des volontaires sains, l'administration concomitante de 250 mg de clarithromycine, un puissant inhibiteur suicide du CYP3A4, a légèrement augmenté l'ASC du répaglinide de 1,4 fois et sa C_{max} de 1,7 fois et l'ASC incrémentielle moyenne de l'insuline sérique a été multipliée par 1,5 et sa concentration maximale par 1,6. Le mécanisme exact de cette interaction n'est pas clair.

Dans une étude menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) et de ciclosporine (dose répétée de 100 mg) a multiplié par 2,5 fois l'ASC du répaglinide et par 1,8 fois la C_{max} du répaglinide. Bien que cette interaction n'ait pas été établie pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de ciclosporine et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

Lors d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (30 mg/kg/jour, pendant 4 jours), un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du CYP3A4, et de répaglinide (dose unique de 0,5 mg) a conduit à une augmentation de 2,3 fois (90 % IC [2,03-2,63]) de l'exposition systémique au répaglinide (ASC) par rapport au contrôle, de 1,6 fois (90 % IC [1,42-1,84]) la C_{max} du répaglinide et à une faible diminution significative des valeurs de la glycémie. Dans la mesure où cette interaction n'a pas été établie pour des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentifs doivent être réalisés (voir rubrique 4.4).

Dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de *clopidogrel* (dose de charge de 300 mg), un inhibiteur du CYP2C8, a augmenté l'exposition du répaglinide (ASC0–∞) de 5,1 fois et une adminstration continue (dose journalière de 75 mg) a augmenté l'exposition du répaglinide (ASC0-∞) de 3,9 fois. Une faible diminution significative des valeurs glycémiques a été observée. Comme le profil de sécurité du traitement concomitant n'a pas été étudié chez ces patients, l'utilisation concomitante du clopidogrel et du répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

Les β-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'administration concomitante de cimétidine, de nifédipine, d'estrogènes ou de simvastatine, tous substrats du CYP3A4, avec le répaglinide, n'a pas affecté de façon significative les paramètres pharmacocinétiques du répaglinide.

Le répaglinide n'a aucun effet clinique significatif sur les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la digoxine, de la théophylline ou de la warfarine administrées à des volontaires sains. Ainsi, aucun ajustement de la posologie de ces substances n'est nécessaire en cas d'administration concomitante de répaglinide.

Les substances suivantes peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du répaglinide :
Contraceptifs oraux, rifampicine, barbituriques, carbamazépine, thiazidiques, corticostéroïdes, danazol, hormones thyroïdiennes et sympathomimétiques.

En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide, le patient devra être surveillé avec soin afin de détecter toute modification du contrôle glycémique.

Lorsque le répaglinide est administré avec d'autres médicaments excrétés principalement par voie biliaire, comme le répaglinide, une interaction potentielle peut être envisagée.

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide chez la femme enceinte. Le répaglinide doit être évité pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide durant l'allaitement. Le répaglinide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les données issues des études effectuées chez l'animal évaluant les effets sur le développement embryo-fœtal et la descendance ainsi que l'excrétion dans le lait sont décrites à la rubrique 5.3.

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

NovoNorm n’a aucun effet direct sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais peut entraîner des hypoglycémies.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d’éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d’hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l’aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les fluctuations de la glycémie, par exemple les hypoglycémies. La survenue de tels effets dépend de facteurs individuels, tels que les habitudes alimentaires, la posologie, l'exercice physique et le stress.

Liste tabulée des effets indésirables

L'expérience acquise avec le répaglinide et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants. La fréquence est définie comme suit : fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Réactions allergiques*	Très rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	Fréquent
	Coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Anomalies de la réfraction*	Très rare
Affections cardiaques	Maladie cardiovasculaire	Rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée	Fréquent
	Vomissements, constipation	Très rare
	Nausées	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques*	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypersensibilité*	Fréquence indéterminée

* voir rubrique Description de certains effets indésirables ci-dessous

Description de certains effets indésirables

Réactions allergiques
Réactions d'hypersensibilité généralisées (par exemple réaction anaphylactique), ou réactions immunologiques comme des vascularites.

Anomalies de la réfraction
Les fluctuations de la glycémie sont connues pour causer des troubles de la vision transitoires, au début du traitement en particulier. Ces troubles n'ont été observés que dans quelques rares cas après le début du traitement avec le répaglinide. Lors des essais cliniques, aucun de ces cas n'a jamais imposé l'interruption du traitement par le répaglinide.

Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques
Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été observés durant le traitement avec le répaglinide. La plupart de ces cas étaient modérés et transitoires et seuls quelques rares patients ont dû cesser le traitement en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques. Dans de très rares cas, une dysfonction sévère hépatique a été rapportée.

Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité cutanée, de type érythème, démangeaisons, éruptions et urticaire, peuvent survenir. Rien ne permet de suspecter une allergénicité croisée aux sulfamides hypoglycémiants, à cause de leur structure chimique différente.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be
Luxembourg
Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Surdosage

Le répaglinide a été administré avec une augmentation hebdomadaire des doses de 4 à 20 mg quatre fois par jour sur une période de 6 semaines. Aucun problème de sécurité ne s'est posé. Durant cette étude l'hypoglycémie était prévenue par augmentation de l'apport calorique. Un surdosage relatif peut donc se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré avec apparition de symptômes d'hypoglycémie (vertiges, transpiration, tremblements, maux de tête, etc.). En cas de survenue de tels symptômes, des mesures adaptées doivent être prises pour corriger l'hypoglycémie (prise de glucides par voie orale). Les hypoglycémies plus sévères avec convulsions, perte de connaissance ou coma doivent être traitées par administration intraveineuse de glucose.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines, code ATC : A10BX02

Mécanisme d'action

Le répaglinide est un sécrétagogue oral à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, un effet qui dépend du bon fonctionnement des cellules β des îlots pancréatiques.
Le répaglinide ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules β via une protéine cible différente des autres sécrétagogues. Les cellules β sont ainsi dépolarisées, entraînant l'ouverture des canaux calciques. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules β.

Effets pharmacodynamiques

Chez des patients diabétiques de type 2, la réponse insulinotrope à un repas est survenue 30 minutes après la prise orale d'une dose de répaglinide. Ceci s'est traduit par un effet hypoglycémiant sur toute la durée du repas. La forte concentration d'insuline n'a pas persisté au-delà de la stimulation liée au repas. Les taux plasmatiques de répaglinide ont diminué rapidement et des faibles concentrations plasmatiques de ce médicament ont été relevées 4 heures après l'administration chez les patients diabétiques de type 2.

Efficacité et sécurité clinique

Une baisse de la glycémie dépendante de la dose a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu des doses de répaglinide comprises entre 0,5 et 4 mg.
Les résultats des études cliniques ont montré que le répaglinide avait une efficacité optimale quand il était administré avant chaque repas principal (administration préprandiale).
Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas.

Une étude épidémiologique a suggéré une augmentation du risque de syndrome coronarien aigu chez les patients traités par répaglinide par rapport aux patients traités par sulfamides (voir rubriques 4.4 et 4.8).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal si bien que sa concentration plasmatique augmente rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Après avoir atteint ce maximum, la concentration plasmatique diminue rapidement.
La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63 % (CV 11 %).

Aucune différence significative de la pharmacocinétique du répaglinide n'a été mise en évidence quand le répaglinide était administré 0, 15 ou 30 minutes avant un repas ou chez des sujets à jeun.

Dans les essais cliniques, une importante variabilité interindividuelle (60 %) de la concentration plasmatique du répaglinide a été observée. La variabilité intraindividuelle est faible à modérée (35 %) et comme la posologie du répaglinide doit être adaptée en fonction de la réponse clinique, l'efficacité n'est pas affectée par la variabilité interindividuelle.

Distribution

La pharmacocinétique du répaglinide est caractérisée par un faible volume de distribution de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires). Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98 %).

Élimination

Le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures du sang. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ.

Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif.

Les métabolites du répaglinide sont principalement excrétés par la bile. Une fraction très réduite (moins de 8 %) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 1 % du répaglinide est retrouvé dans les fèces.

Groupes de patients particuliers

Le degré d'exposition au répaglinide est augmenté chez les patients présentant une insuffisance hépatique et chez les patients diabétiques de type 2 âgés. L'aire sous la courbe (± DS) après une exposition à une dose unique de 2 mg (4 mg chez les patients insuffisants hépatiques) était de 31,4 ng/ml x heure (28,3) chez les volontaires sains, 304,9 ng/ml x heure (228,0) chez les patients insuffisants hépatiques et 117,9 ng/ml x heure (83,8) chez les patients âgés diabétiques de type 2.
Après un traitement de 5 jours par le répaglinide (2 mg x 3/jour) chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine : 20 – 39 ml/min), les résultats montrent une augmentation significative de 2 fois de l'exposition (ASC) et de la demi-vie (t1/2) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

Population pédiatrique
Aucune donnée n'est disponible.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène lors des études effectuées chez l'animal. Une embryotoxicité et un développement anormal des membres chez les fœtus et nouveaux-nés ont été observés chez des rates exposées à de fortes doses à la fin de la gestation et durant la période d'allaitement. Le répaglinide a été détecté dans le lait des animaux.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460)
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Amidon de maïs
Potassium polacrilin
Povidone (polyvidone)
Glycérol 85 %
Stéarate de magnésium
Méglumine
Poloxamère

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) contenant respectivement 30, 90, 120 ou 270 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/98/076/004-006, EU/1/98/076/023

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 17 août 1998
Date du dernier renouvellement : 23 juillet 2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2017

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.