NovoNorm®
Comprimés 0,5 mg
Comprimés 1 mg
Comprimés 2 mg

Répaglinide

Composition quantitative et qualitative
NovoNorm® contient du répaglinide comme principe actif. Les autres ingrédients sont listés dans la liste des excipients.

Les comprimés 0,5 mg sont blancs, ronds et convexes, gravés avec le logo Novo Nordisk (Apis bull).
Les comprimés 1 mg sont jaunes, ronds et convexes, gravés avec le logo Novo Nordisk (Apis bull).
Les comprimés 2 mg sont de couleur pêche, ronds et convexes, gravés avec le logo Novo Nordisk (Apis bull).

Classe pharmaco-thérapeutique
Médicaments hypoglycémiant autre que l'insuline.

Fabricant
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & CO. KG
Binger Strasse 173,D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

Indications thérapeutique
Le répaglinide est indiqué dans le traitement des adultes atteints du diabète de type 2 lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, la réduction du poids et l'exercice physique. Le répaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine ou les thiazolidinediones chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante aussi bien par le répaglinide, la metformine ou les thiazolidinediones seule. Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas.

Posologie et mode d'administration
Posologie
Le répaglinide doit être administré avant les repas et sa posologie titré individuellement afin d'optimiser le contrôle glycémique. En plus de l'auto-surveillance du glucose sanguin et/ou urinaire par le patient, la glycémie doit être contrôlée périodiquement par le médecin afin de déterminer la dose minimale efficace pour le patient. Les taux d'hémoglobine glyquée sont aussi un indicateur de contrôle de la réponse du patient au traitement. Des contrôles périodiques sont effectués afin de détecter un effet antidiabétique insuffisant à la dose maximale recommandée (échec primaire) et pour détecter une réduction d'efficacité 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 diabétiques de type 2 qui réagissent habituellement bien au régime alimentaire.

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

Mode d'administration :
Les doses sont généralement prises oralement 15 minutes avant le repas mais le temps peut varier d'immédiatement avant le repas à 30 minutes avant le repas (c'est-à-dire de manière préprandiale 2,3 ou 4 repas par jour). Les patients qui sautent un repas (ou qui prennent un repas de plus) doivent être informés de sauter (ou ajouter) une prise pour ce repas.
Dans le cas d'utilisation concomitante avec d'autres substances actives, se référer aux sections *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* pour évaluer le dosage.

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

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.

Patients transférés d'un autre agent hypoglycémiant oral (AHO)
Les patients prenant d'autres agents hypoglycémiants oraux peuvent être transférés directement au répaglinide. Cependant, il n'existe aucun rapport de posologie précis entre le répaglinide et les autres agents hypoglycémiants oraux. La dose initiale maximale recommandée chez les patients transférés au répaglinide est de 1 mg, à prendre avant les repas principaux.

Association médicamenteuse
Le répaglinide peut être prescrit en association avec la metformine lorsque la glycémie est insuffisemment contrôlée par la Metformine ou le répaglinide seul. La dose initiale de répaglinide est la même que celle utilisée en monothérapie. La dose de chaque médicament doit être ajustée en fonction de la réponse glycémique.

Groupes de patients spécifiques
Voir section mise en garde spéciales et précautions d'emploi.
Insuffisance rénale /hépatique
Voir section Propriétés pharmacocinétiques.

Contre-indications
- Hypersensibilité connue au répaglinide ou à l'un des excipients de NovoNorm®
- Diabète de type 1 , peptide C négatif.
- Acidocétose diabétique, avec ou sans coma.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Utilisation concomitante de gemfibrozil (voir rubrique interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Mises en garde spéciales et précautions particulières 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 la réduction de poids.
Le répaglinide, peut comme les autres agents insulino-sécrétagogues induire une hypoglycémie. Les associations médicamenteuses sont associées à un risque accru d'hypoglycémie.
Une perte de contrôle de la glycémie peut survenir chez un patient stabilisé avec n'importe quel agent hypoglycémiant qui est exposé à un stress comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale. A ce moment là, il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement au répaglinide et d'administrer temporairement l'insuline.

L'effet hypoglycémiant des hypoglycémiants 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 produit. 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.

Groupes de patients spéciaux
Patients débilités ou dénutris
La prudence durant la titration de la dose est recommandée (voir Posologie et mode d'administration).
Insuffisance de la fonction hépatique
Aucune donnée n'est disponible.
Population pédiatrique
Aucune donnée n'est disponible.
Personnes âgées> 75 ans
Aucune donnée n'est disponible.
Insuffisance hépatique: Les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique peuvent être exposés à des concentrations plus élevées de répaglinide et de ses métabolites que ne le seraient les patients ayant une fonction hépatique normale recevant des doses usuelles.
Donc, le répaglinide devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique. Des intervalles plus longs entre les ajustements de doses devront être respectés afin de permettre une évaluation complète de la réponse (*voir section propriétés pharmacocinétiques*).
Insuffisance rénale: Bien qu'il y'ait une faible relation entre les taux de répaglinide et la clearance à la créatinine, la clearance plasmatique du répaglinide est diminuée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez les patients diabétiques présentant des troubles rénaux, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez ces patients (*voir section propriétés pharmacocinétiques*).

Interactions avec d'autre médicaments et autres formes d'interaction
On sait que certains médicaments influent sur la clearance du répaglinide. Les interactions possibles doivent toujours être prises en compte par le prescripteur.
In vitro, les données ont démontré que le répaglinide est métabolisé essentiellement par le CYP2C8 et par le CYP3A4. Une étude clinique sur des volontaires sains soutient le CYP2C8 comme étant la plus importante enzyme impliquée dans le métabolisme du répaglinide avec un effet limité des puissants inhibiteurs CYP3A4 mais dont la contribution relative peut être augmentée si le CYP2C8 est inhibé.En conséquence, avec cette clearance du répaglinide, le métabolisme peut être altéré par des médicaments qui ont un effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes du cytochrome P450. Des précautions particulières sont à prendre lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 et 3A4 sont administrés simultanément avec le répaglinide.
Sur la base des données in vitro et in vivo, le répaglinide semble être un substrat pour l'absorption hépatique active (protéine de transport d'anions organiques de OATP1B1). Les médicaments qui inhibent OATP1B1 peuvent également avoir le potentiel d'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, 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.

Une étude chez des volontaires sains, a montré que l'administration simultanée de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour) un inhibiteur du CYP2C8 avec le répaglinide en dose unique de 0,25 mg a multiplié par 8,1 l'aire sous la courbe et par 2,4 la Cmax du répaglinide et a prolongé la demi-vie du répaglinide de 1,3 heures à 3,7 heures résultant en une augmentation possible et prolongement de l'effet hypoglycémiant du répaglinide. L'utilisation concomitante de gemfibrozil et de répaglinide est donc contre-indiquée en raison de l'augmentation significative des concentrations plasmatiques du répaglinide (*voir section contre-indication*).
Il n'y a aucune interaction médicamenteuse entre le fénofibrate et le répaglinide.
L'administration concomitante de triméthoprime (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide en dose unique de 0,25 mg a entraîné une augmentation de l'ASC, de la Cmax et du t1/2 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 tolérance 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.
La Rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 mais également du CYP2C8 agit à la fois comme inducteur et commen inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un prétraitement de 7 jours avec de la rifampicine (600 mg) suivi par l'administration concomitante de répaglinide en dose unique de 4 mg au 7ème 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.
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 Cmax du répaglinide, le profil glycémique variant de moins de 8 %.
La co-administration chez des volontaires sains de 100 mg d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4 a multiplié l'ASC par 1,4 de la repaglinide. Aucun effet significatif sur la glycémie n'a été observé chez des volontaires sains. Lors d'une étude d'interaction chez l'administration concomitante de 250 mg de clarithromycine, un puissant inhibiteur suicide du CYP3A4, chez des volontaires saints, a légèrement augmenté l'ASC du répaglinide de 1,4 fois et sa Cmax de 1,7 fois, 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.
L'administration concomitante d'une dose répétée de 100 mg de ciclosporine, un inhibiteur du CYP3A4 et OATP1B1, et de répaglinide à une dose unique de 0,25 mg chez des volontaires sains a augmenté l'ASC et la Cmax du répaglinide de 2,5 fois et de 1,8 fois respectivement. Puisque l'interaction n'a pas été établie à des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de ciclosporine et de répaglinide doit être évitée. Si la combinaison est nécessaire, une surveillance clinique et glycémique attentive doit être réalisé (voir section Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
Dans une étude d'interaction chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (30 mg / kg / jour, 4 jours), un inhibiteur modéré du CYP2C8 et CYP3A4, et de répaglinide (dose unique de 0,5 mg) a entraîné une augmentation de l'exposition systémique de répaglinide (ASC) de 2,3 fois (IC à 90% [2,03 à 2,63]) de contrôle, une augmentation de la Cmax de 1.6 fois (CI de 90% [1,42 à 1,84]) , et une petite diminution significative des valeurs de la glycémie. Puisque l'interaction n'a pas été établie à des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si l'association apparaît nécessaire, une surveillance clinique et glycémique attentive doit être réalisé (voir section Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).
Les agents 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.

Une étude clinique pharmacocinétique sur des volontaires sains a démontré que l'administration concomitante de contraceptifs oraux (ethinylestradiol/levonorgestrel) ne modifiait pas la biodisponibilité totale du répaglinide à un degré cliniquement significatif, bien que les pics de répaglinide ont été plus précoces. Le répaglinide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la biodisponibilité du levonorgestrel mais des effets sur la biodisponibilité de l'ethinylestradiol ne sont pas à exclure.
En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide, on surveillera le patient avec soin afin de détecter toute modification du contrôle glycémique.

Fertilité, Grossesse et allaitement
Il n'existe aucune étude sur la prise de répaglinide durant la grossesse ou l'allaitement. En conséquence, la sécurité d'utilisation du répaglinide chez la femme enceinte et chez la femme allaitante ne peut être déterminée. Les Informations provenant de l'étude de reprotox chez les animaux sont décrits dans la section Données de sécurité précliniques.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Les capacités de concentration et les réflexes peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci représente un risque pour le patient dans les situations où ces facultés sont de première importance (exp conduire une automobile ou utiliser une machine).
Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie durant la conduite. Ceci est particulièrement important chez ceux dont les symptômes précurseurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. L'aptitude à conduire un véhicule doit être réévaluée dans ces circonstances.

Effets indésirables
L'effet indésirable le plus fréquemment observé est le changement dans les valeurs de la glycémie exemple de l'hypoglycémie. La survenue de telles réactions dépend, comme pour tout traitement antidiabétique, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires, la posologie, la pratique d'un exercice et le stress.

L'expérience acquise avec le répaglinide et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants : L'incidence 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).

Troubles immunitaires
Très rare : Allergie
Des réactions d'hypersensibilité généralisée (ex. réactions anaphylactiques), ou des réactions immunologiques comme des vascularites.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquente : Hypoglycémie
Fréquence indéterminée : Coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique

Comme pour les autres agents hypoglycémiants, des réactions d'hypoglycémie ont été observées après l'administration de répaglinide. Les symptômes peuvent inclurent sensation d'anxiété, vertiges, sueurs, tremblements, faim et difficultés de concentration. Ces réactions sont généralement modérées et cèdent facilement à la prise de glucides. En cas de réaction sévère, nécessitant l'aide d'un tiers, une perfusion de glucose pourra être nécessaire. Des interactions avec d'autres médicaments peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie (*voir Interactions avec d'autre médicaments et autres formes d'interaction*).

Troubles oculaires
Très rare : Troubles de la vision
Les fluctuations de la glycémie peuvent causer des troubles transitoires de la vision spécialement au début du traitement avec un agent hypoglycémiant. Ces changements sont généralement transitoires.

Troubles cardiaques
Rare : Maladie cardiovasculaire

Le diabète de type 2 est associé à un risque accru pour la maladie cardio-vasculaire. Une étude épidémiologique a suggéré un plus grand risque de syndrome coronaire aigu dans les patients soignés par répaglinide par rapport aux patients soignés par le sulphonylurée, mais pas par rapport aux patients traités par de la metformine ou à l'acarbose. Cependant, la relation causale n'a pas été établie.

Troubles gastro-intestinaux
Fréquents : Douleurs abdominales, diarrhée
Très rare : Vomissements et constipation
Fréquence indéterminée : Nausées
Des troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements et constipation ont été rapportés durant les essais cliniques. La fréquence et la gravité de ces symptômes étaient du même ordre qu'avec d'autres insulino-sécrétagogues oraux.

Troubles hépato-biliaires
Très rare : Fonction hépatique anormale.
Un dysfonctionnement hépatique sévère a été rapporté dans quelques très rares cas, toutefois, une relation de causalité avec le répaglinide n'a pas été établie.

Très rare : Augmentation des enzymes hépatiques
La plus part de ces cas étaient modérés et transitoires et seuls quelques rares patients ont du cesser leur traitement en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquence indéterminée : Hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité cutanée, de type érythème, prurits, rougeurs et urticaire, peuvent survenir.

Surdosage
Dans une étude clinique, sur des patients diabétiques de type 2, 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. Peu d'effets indésirables ont été observés différents de ceux associés à l'effet hypoglycémiant attendu. Etant donné que 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 conscience ou coma doivent être traitées par administration Intraveineuse de glucose.

Propriétés Pharmacodynamiques
Le répaglinide est un insulino-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 se lie aux canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules β et inhibe leur ouverture. Les cellules β sont ainsi dépolarisées et les canaux calciques s'ouvrent. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules β.
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. Les taux plasmatiques de répaglinide ont diminué rapidement et des faibles concentrations plasmatiques de ce médicament ont été relevées chez les patients diabétiques de type 2, 4 heures après l'administration. 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 doit être administré avant chaque repas principal (administration préprandiale). Le répaglinide doit habituellement être administré dans les 15 minutes précédant le repas, mais cet intervalle peut varier d'immédiatement avant le repas à 30 minutes avant le repas.

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. Aucune différence cliniquement 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. La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63 % (CV 11 %). Il a été observé une importante variabilité interindividuelle (60 %) de la concentration plasmatique du répaglinide. 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 se caractérise par un faible volume de distribution de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires), une élimination rapide du sang et se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98 %).
Elilmination
Après avoir atteint la Cmax, la concentration plasmatique diminue rapidement, la demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ. Répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures. Le répaglinide est métabolisé de manière prédominante par l'intermédiaire de CYP2C8 mais aussi par l'intermédiaire de CYP3A4 et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif n'a été identifié.
Les métabolites du répaglinide sont principalement excrétés par la bile avec moins de 2 % du médicament précurseur est retrouvé dans les fèces. Une fraction très réduite (approximativement 8 %) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites.

Insuffisance rénale :
L'administration en dose unique et l'équilibre pharmacocinétique du répaglinide ont été évalués chez des patients diabétiques de type 2 avec différents degrés d'insuffisance rénale. L'aire sous la courbe ainsi que la C_{max} du répaglinide ont été les mêmes chez les patients avec une fonction rénale normale ou modérément altérée (valeurs moyennes respectives 56,7 ng/ml*hr vs 57,2 ng/ml*hr et 37,5 ng/ml vs 37,7 ng/ml). Les patients avec une fonction rénale sévèrement réduite ont eu des valeurs de ASC et C_{max} légèrement augmentées (respectivement 98,0 ng/ml*hr et 50,7 ng/ml), mais cette étude a montré une faible corrélation entre les taux de répaglinide et la clearance à la créatinine. L'ajustement de la posologie initiale n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement rénal. Les augmentations ultérieures en répaglinide doivent être effectuées prudemment chez les patients avec un diabète de type 2 qui présentent des troubles sévères de la fonction rénale ou souffrent d'une insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse.

Insuffisance hépatique:
Une étude ouverte, en administration unique a été réalisée sur 12 sujets sains et 12 patients avec une maladie hépatique chronique (MHC) classée par Child-Pugh Scale et la clearance à la caféine. Les patients souffrant d'un trouble de la fonction hépatique modéré à sévère ont des concentrations plasmatiques plus élevées et plus prolongées en répaglinide total et en répaglinide libre que les sujets sains (ASC_{sains} : 91,6 ng/ml*hr ; $ASC_{patients\ MHC}$: 368,9 ng/ml*hr, $C_{max,\ sains}$: 46,7 ng/ml; $C_{max,\ patients\ MHC}$ 105,4 ng/ml. L'aire sous la courbe a été parfaitement corrélée avec la clearance à la caféine. Aucune différence dans les profiles glycémiques n'a été observée parmi les groupes de patients.
Les patients avec une fonction hépatique altérée peuvent être exposés à des concentrations plus élevées de répaglinide et de ses métabolites associés que ne le seraient les patients ayant une fonction hépatique normale recevant des doses usuelles.
En conséquence, répaglinide devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique. Des intervalles plus longs entre les ajustements de doses devront être respectés afin de permettre une évaluation complète de la réponse.

Données de sécurité précliniques
Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène dans les études chez l'animal. Un développement anormal des membres chez les fœtus et nouveau-nés, ont été observés chez des rats exposés 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 d'expérience.

Liste des excipients
Cellulose microcristalline (E460); Hydrogénophosphate de calcium anhydre; Amidon de maïs; (polacrilin potassium) ; Povidone K25 ; glycérol 85 % ; stéarate de magnésium ; méglumine ; poloxamère 188 ; oxyde de fer jaune et rouge pour comprimé à 1 et 2mg, respectivement.

Présentation
Trois dosages de comprimés sont disponibles. Les dosages sont 0,5 mg (comprimés blancs), 1 mg (comprimés jaunes) et 2 mg (comprimés de couleur pêche).
Le blister (aluminum/aluminium) contient 30 comprimés.

Conditions de conservation
A conserver dans un endroit sec entre 15°C et 25°C afin de le protéger contre l'humidité. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boite.

NovoNorm® est une marque déposée, propriété de Novo Nordisk A/S, Danemark

© 2013
Novo Nordisk A/S

8-1765-77-010-2