

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Mylan-Repaglinide

comprimés de répaglinide, USP

0,5 mg, 1 mg et 2 mg

Antidiabétique oral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de rédaction :
Le 17 septembre 2015

Numéro de contrôle : 186886

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISE EN GARDE AND PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUE	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	42

Mylan-Repaglinide

(comprimés de répaglinide USP)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Tableau 1 - RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg	Hydroxyanisole butylé, phosphate bibasique de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, croscarmellose de sodium, oxyde de fer jaune ou oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, méglumine, polacriline-potassium, povidone, laurylsulfate de sodium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Repaglinide (répaglinide) est indiqué :

- Comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'exercice pour réduire la glycémie chez les patients atteints du diabète de type 2 dont l'hyperglycémie ne peut être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire et l'exercice seuls.
- En combinaison avec la metformine pour réduire la glycémie chez les patients dont l'hyperglycémie ne peut être contrôlée par le régime alimentaire, l'exercice et la metformine en monothérapie.
- En combinaison avec la rosiglitazone dans les cas où la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée, lorsque la glycémie n'est pas contrôlée adéquatement par le régime alimentaire, l'exercice et la prise de rosiglitazone ou de repaglinide en monothérapie.

Gériatrie (> 65 ans) : Une attention particulière et un suivi est recommandé chez les patients âgés entre 65 et 75 ans souffrant d'insuffisance rénale, hépatique ou d'autres problèmes médicaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières et Conditions**).

Mylan-Repaglinide n'est pas recommandé aux patients âgés de plus de 75 ans en raison du manque de données sur l'innocuité ou l'efficacité du traitement. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières**).

Pédiatrie (<18 ans) : Sécurité et l'efficacité du répaglinide n'a pas été établie chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation de Mylan-répaglinide est déconseillée chez les patients pédiatriques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Repaglinide (répaglinide) est contre-indiqué chez les patients:

- présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses ingrédients. Pour la liste complète, voir le FORMES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie;
- présentant une acidocétose diabétique, avec ou sans coma. chez les patients atteints du diabète de type 1;
- souffrant d'un trouble hépatique grave;
- prenant le gemfibrozil. (voir **EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- qui utilisent le clopidogrel (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE AND PRÉCAUTIONS

Généralités

Mylan-Repaglinide (répaglinide) est efficace comme régulateur prandial du glucose et devrait être pris avant les repas (2, 3 ou 4 fois par jour, prise préprandiale). Par conséquent, si un repas est sauté ou retardé, la dose de Mylan-Repaglinide devrait être sautée ou retardée, selon le cas.

Carcinogenèse et mutagenèse

Voir **TOXICOLOGIE**.

Appareil cardiovasculaire

L'administration des sécrétagogues de l'insuline en général a été associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (CV) comparativement au traitement par un régime alimentaire seul ou combiné à l'insuline. Au cours des essais cliniques contrôlés comparant la répaglinide au glyburide et à d'autres sulfonylurées, La répaglinide n'était pas associée à plus de mortalité. L'incidence totale des manifestations cardiovasculaires graves, y compris la mort, était de 4,2 pour 100 années-patients.

Au cours des essais cliniques, l'incidence des effets cardiovasculaires graves liés au traitement par la répaglinide était plus élevée que celle du glyburide, mais moins élevée que celle du glipizide (voir **EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES**).

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie : Mylan-Repaglinide peut causer une hypoglycémie. La sélection appropriée des patients, la posologie ainsi que les directives données aux patients sont importantes pour éviter des épisodes d'hypoglycémie.

L'insuffisance hépatique peut causer des taux élevés de répaglinide sanguin et peut aussi réduire la capacité gluconéogène. Ces deux phénomènes augmentent le risque de graves réactions d'hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction hépatique / biliaire / pancréatique**). Mylan-répaglinide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Les personnes âgées, affaiblies ou souffrant de malnutrition, ainsi que celles atteintes d'une insuffisance surrénale, pituitaire ou hépatique sont particulièrement sensibles à l'action hypoglycémiant des médicaments hypoglycémiant.

L'hypoglycémie peut être difficile à déceler chez les personnes âgées et chez les personnes prenant des bloqueurs bêta-adrénergiques.

Il est plus probable qu'une hypoglycémie survienne quand l'apport calorique est déficient ou quand des repas sont sautés. Étant donné sa prise préprandiale, les patients sous Mylan-Repaglinide peuvent adapter leur traitement aux changements dans leurs habitudes alimentaires et ainsi diminuer le risque d'hypoglycémie quand un repas est sauté.

Il est également plus probable qu'une hypoglycémie survienne après des exercices prolongés ou épuisants, après l'ingestion d'alcool ou quand on prend plus d'un hypoglycémiant (voir **le DOSAGE ET ADMINISTRATION**).

Perte de contrôle glycémique : Une perte de contrôle glycémique peut survenir quand un patient stabilisé avec Mylan-Repaglinide est exposé à un stress comme la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale. Il peut alors s'avérer nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par Mylan-Repaglinide et d'administrer de l'insuline.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les insuffisants hépatiques peuvent être exposés à des concentrations de répaglinide plus élevées que celles observées chez les patients dont la fonction hépatique est normale et qui prennent des doses habituelles de répaglinide. Mylan-Repaglinide doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. On doit appliquer des intervalles prolongés entre les ajustements posologiques pour permettre une évaluation complète de la réponse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système endocrinien et métabolisme et la surveillance et tests de laboratoire, ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières et Conditions**). Mylan-Repaglinide est contre-indiqué chez les patients souffrant d'un trouble hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Système nerveux

Des réactions graves d'hypoglycémie accompagnées de coma, de convulsions ou d'autres perturbations neurologiques surviennent rarement, mais elles constituent des urgences médicales nécessitant une hospitalisation immédiate. Si on diagnostique ou soupçonne un coma hypoglycémique, on doit rapidement administrer une injection intraveineuse de solution de glucose, suivie d'une perfusion continue, conformément aux normes de la pratique médicale.

Rénale

Insuffisance rénale

Normalement, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale de Mylan-Repaglinide chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Cependant, on doit porter une attention particulière aux augmentations subséquentes de Mylan-Repaglinide chez les patients diabétiques de type 2 qui présentent une altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale nécessitant l'hémodialyse (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières et Conditions**).

Considérations préopératoires

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système endocrinien et métabolisme, la perte de contrôle de glycémique**.

Populations particulières

Femmes enceintes : Mylan-Repaglinide n'est pas recommandé pendant la grossesse. L'innocuité de la répaglinide chez les femmes enceintes n'a pas été établie (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent: L'innocuité de la répaglinide chez les femmes qui allaitent n'a pas été établie. Au cours d'études de reproduction chez le rat, des taux décelables de répaglinide ont été retrouvés dans le lait maternel des rates, et une diminution de la glycémie a été observée chez leurs petits. On ignore si la répaglinide est excrétée dans le lait humain. Mylan-Repaglinide n'est pas recommandé aux femmes qui allaitent, en raison du risque d'hypoglycémie pour les nourrissons (voir **TOXICOLOGIE**).

Pédiatrie (< 18 ans): L'administration de Mylan-Repaglinide à des enfants n'est pas recommandée, comme la sécurité et l'efficacité de ce médicament n'a pas été établie dans ce groupe de patients. Aucune étude n'a été effectuée sur la répaglinide chez des patients d'âge pédiatrique.

Gériatrie (> 65 ans) : Aucun ajustement spécial de la dose n'est requis chez les personnes âgées. Quatre cent quinze (415) personnes âgées de plus de 65 ans ont participé à des études cliniques sur la répaglinide d'une durée d'au moins 24 semaines. Au cours d'essais comparatifs avec traitement actif de référence d'une durée de un an, on n'a observé aucune différence dans l'efficacité ou dans les effets indésirables entre ces patients âgés et les patients de moins de 65 ans, sauf pour une augmentation des manifestations cardiovasculaires anticipées en raison de l'âge, qui ont été observées à la fois avec la répaglinide et les médicaments de comparaison. Il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence ou de la gravité de l'hypoglycémie chez les sujets âgés. Les autres rapports d'expérience clinique ne font pas état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes, mais on ne peut exclure une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées au traitement par la répaglinide, en particulier dans ceux atteints

d'insuffisance rénale, hépatique et d'autres problèmes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 75 ans.

Insuffisance hépatique: Mylan-répaglinide doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une fonction hépatique. Mylan-répaglinide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS, AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS -Hepatic / biliaire / pancréatique** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières et Conditions**).

Insuffisance rénale: ajustement de la dose doit se faire avec prudence chez les patients avec diabète de type 2 qui ont une insuffisance rénale ou d'insuffisance rénale nécessitant une hémodialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Insuffisance rénale** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières et Conditions**).

Surveillance et examens de laboratoire

En plus de l'autosurveillance du glucose sanguin ou urinaire par le patient, le médecin doit surveiller la glycémie pour déterminer la dose efficace minimale. Une surveillance périodique est nécessaire pour déceler un échec primaire (effet hypoglycémiant insuffisant à la dose maximale recommandée) et un échec secondaire (perte d'efficacité après une période initiale d'efficacité). On devrait envisager de surveiller plus étroitement la glycémie des patients qui présentent un risque accru d'hypoglycémie ou qui risquent de perdre leur contrôle glycémique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Système endocrinien et métabolisme**). Les taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) sont utiles pour le suivi de la réponse à long terme.

Une évaluation de la fonction hépatique devrait être effectuée avant le début du traitement et périodiquement chez les patients dont la fonction hépatique est diminuée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Fonction hépatique / biliaire / pancréatique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'effet indésirable observé le plus souvent est l'hypoglycémie. Quel que soit le traitement antidiabétique, la survenue de cet effet indésirable dépend de facteurs individuels, comme les habitudes alimentaires, la posologie, l'exercice et le stress.

Au cours des essais comparatifs de un an, l'incidence des manifestations n'était pas supérieure à 1 %, sauf pour les douleurs thoraciques (1,8 %) et l'angine (1,8 %). L'incidence totale des autres manifestations cardiovasculaires (hypertension, anomalies de l'ECG, infarctus du myocarde, arythmies et palpitations) était ≤ 1 % et n'était pas différente entre la répaglinide et les médicaments de comparaison.

L'incidence de l'ensemble des manifestations cardiovasculaires graves, y compris l'ischémie, était un peu plus élevée pour la répaglinide (4 %) que pour les sulfonyles (3 %) dans le cadre des essais cliniques comparatifs contrôlés. Dans les essais contrôlés de un an, la répaglinide n'était pas associée à un taux de mortalité plus élevé que ceux observés avec les autres hypoglycémisants oraux.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables du médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et pour en estimer la fréquence.

La répaglinide a été administrée à 2931 sujets dans le monde au cours d'essais cliniques. Environ 1 500 de ces sujets atteints de diabète de type 2 ont été traités durant au moins 3 mois, 1 000, durant au moins 6 mois et 800, durant au moins un an. La majorité de ces sujets (1228) ont reçu de la répaglinide à raison de 0,5 mg à 4 mg trois fois par jour, à l'heure des repas, dans le cadre de l'un des cinq essais contrôlés avec un traitement actif, d'une durée de un an. Les médicaments de comparaison de ces essais de un an étaient des sulfonyles (SU) orales.

La répaglinide a bien été tolérée au cours de ces essais cliniques, et l'analyse des effets indésirables ne démontre aucune relation entre la dose et la fréquence de ces effets. Sur une période de un an, les profils d'effets indésirables des groupes répaglinide et SU à l'étude étaient généralement comparables. Le taux de retrait pour effet indésirable était de 13 % chez les patients recevant la répaglinide et de 14 % chez ceux recevant une SU. Les effets indésirables qui ont entraîné un retrait le plus souvent sont l'hyperglycémie, l'hypoglycémie et les symptômes associés. Une hypoglycémie légère ou modérée est survenue chez 16 % des patients recevant la répaglinide et 20 % de ceux recevant une SU.

Le tableau ci-dessous énumère les effets indésirables fréquemment constatés chez les patients recevant de la répaglinide comparativement au placebo (au cours des essais de moins de 6 mois) et au glyburide, au gliclazide ou au glipizide au cours des essais de un an. Le profil d'effets indésirables de la répaglinide était, en grande partie, comparable à celui des sulfonyles (SU).

Tableau 2 – EFFETS INDÉSIRABLES APPARUS PENDANT LE TRAITEMENT PAR LA RÉPAGLINIDE À UNE FRÉQUENCE ≥ 1 % AYANT UN LIEN POSSIBLE OU PROBABLE AVEC LE MÉDICAMENT

EFFET	Répaglinide n = 1228	SU n = 597	Répaglinide n = 352	PLACEBO n = 108
	Études contrôlées par un traitement actif		Études contrôlées par un placebo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles oculaires				

Vision anormale	5 (< 1,0)	2 (< 1,0)	7 (2,0)	1 (< 1,0)
Troubles généraux				
Fatigue	21 (1,7)	4 (< 1,0)	9 (2,6)	3 (2,8)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	11 (< 1,0)	7 (1,2)	6 (1,7)	-*
Constipation	7 (< 1,0)	6 (1,0)	4 (1,1)	-*
Douleurs abdominales	12 (1,0)	6 (1,0)	4 (1,1)	1 (< 1,0)
Flatulence	7 (< 1,0)	2 (< 1,0)	4 (1,1)	-*
Nausées	12 (1,0)	7 (1,2)	4 (1,1)	2 (1,9)
Dyspepsie	13 (1,1)	5 (< 1,0)	-*	-*
Troubles du système nerveux				
Céphalée	28 (2,3)	12 (2,0)	9 (2,6)	1 (< 1,0)
Étourdissements	16 (1,3)	9 (1,5)	8 (2,3)	3 (2,8)
Tremblements	14 (1,1)	6 (1,0)	1 (< 1,0)	-*
Trouble du métabolisme et de la nutrition				
Hypoglycémie	179 (14,6)	102 (17,1)	24 (6,8)	2 (1,9)
Hyperglycémie	35 (2,9)	18 (3,0)	4 (1,1)	5 (4,6)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Sudation accrue	13 (1,1)	4 (< 1,0)	-*	-*

* Aucun effet observé

Effets indésirables observés moins souvent au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles cardiovasculaires

Au cours des essais comparatifs de un an, l'incidence de chaque manifestation cardiovasculaire ayant un lien possible ou probable avec le médicament étudié était inférieure à 1 %.

L'incidence de l'ensemble des manifestations cardiovasculaires graves (que la manifestation ait un lien possible ou probablement avec le médicament étudié ou non), y compris l'ischémie, était un peu plus élevée pour la répaglinide (4 %) que pour les sulfonylurées (3 %) dans le cadre des essais cliniques comparatifs contrôlés. Dans les essais contrôlés de un an, la répaglinide n'était pas associée à un taux de mortalité plus élevé que ceux observés avec les autres hypoglycémifiants oraux.

Tableau 3 – Résumé des manifestations cardiovasculaires graves (% du nombre total de patients)

	Répaglinide	SU*
Nombre total de patients exposés	1228	498
Manifestations CV graves	4 %	3 %
Manifestations cardiaques ischémiques	2 %	2 %
Décès dus aux manifestations CV	0,5 %	0,4 %

* glyburide et glipizide

Troubles oculaires : Trouble de la vue très rare

De tels troubles ont été signalés très rarement après l'instauration d'un traitement par la répaglinide pendant les essais cliniques. Aucun de ces cas n'a entraîné l'abandon du traitement par la répaglinide.

Troubles gastro-intestinaux : Vomissements

Troubles hépatobiliaires : Dysfonction hépatique grave

On a signalé de très rares cas de dysfonction hépatique grave. Cependant, d'autres causes étaient en jeu dans ces cas, et un lien causal avec le traitement par la répaglinide n'a pas été établi.

Troubles du système immunitaire : Allergie

Des réactions d'hypersensibilité généralisées ou des réactions immunologiques, telles qu'une vascularite, surviennent très rarement.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Des réactions d'hypersensibilité de la peau, notamment de l'érythème, des démangeaisons, une éruption cutanée et de l'urticaire, peuvent survenir.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Parmi les effets indésirables observés moins souvent au cours des essais cliniques, y compris les manifestations sans lien possible ou probable avec le médicament de l'étude, se trouvent une élévation des enzymes hépatiques, une bilirubinémie, une thrombocytopénie et une leucopénie.

On a rapporté des cas isolés d'élévation des enzymes hépatiques durant le traitement par la répaglinide. La plupart des cas étaient légers et transitoires, et très peu de patients ont abandonné le traitement en raison d'une élévation des enzymes hépatiques.

Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament

Troubles Oculaires : trouble de la vue

Troubles Gastro-intestinaux : Douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, constipation, nausées

Troubles Hépatobiliaires : dysfonction hépatique, élévation des enzymes hépatiques

Troubles du Système Immunitaire : très rares cas d'allergie et de réactions anaphylactiques

Troubles du Métabolisme et de la Nutrition : hypoglycémie, coma hypoglycémique, inconscience hypoglycémique

Événements hypoglycémiques graves ont été rapportés chez des patients co-administrés répaglinide et le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de répaglinide et le gemfibrozil est contre-indiquée (**voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Troubles de la Peau et des Tissus Sous-cutanés : hypersensibilité (érythème, démangeaisons, éruption cutanée, urticaire).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de gemfibrozil et de répaglinide est contre-indiquée (**voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

L'utilisation concomitante de clopidogrel et de répaglinide est contre-indiquée (**voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Interactions médicament-médicament**).

Aperçu

Les études d'interactions médicamenteuses effectuées chez des volontaires en bonne santé ont montré que la répaglinide n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine, de la théophylline ou de la warfarine à l'état d'équilibre. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie de ces composés lorsqu'ils sont administrés avec de la répaglinide. L'administration concomitante de cimétidine, de nifédipine, d'œstrogènes ou de simvastatine avec de la répaglinide n'a pas modifié, de façon significative, l'absorption et le sort de la répaglinide.

Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, ou encore sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les médicaments qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Les médicaments ont été étudiés chez des volontaires sains avec la co-administration de répaglinide.

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
------------------------------	------------------	--------------	-----------------------------

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Clopidogrel	EC	<p><u>300 mg de clopidogrel</u> ↑ ASC par 5,1 fois ↑ Cmax de 2,5 fois</p> <p><u>75 mg de clopidogrel</u> ↑ ASC par 3,9 fois ↑ Cmax de 2,0 fois</p>	<p>L'administration concomitante de clopidogrel (un inhibiteur du CYP2C8; 300 mg au jour 1 suivi de 75 mg par jour pendant deux jours consécutifs) et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg au jour 1 et le jour 3), chez des volontaires sains, une augmentation de l'exposition systémique répaglinide (ASC_{0-∞}) de 5,1 fois et de 3,9 fois et sa Cmax de 2,5 fois et 2,0 fois, respectivement. La demi-vie d'élimination du répaglinide également augmenté, passant de 1,6 heures à 2,3 heures (300 mg) et de clopidogrel à 2,0 heures (75 mg de clopidogrel), et aussi d'une diminution significative des niveaux de glucose dans le sang. Dans CYP2C8 * 1 / * 4 individus polymorphes, répaglinide ASC_{0-∞} augmentée jusqu'à 8,8 fois et 7,4 fois, la co-administration, respectivement. L'utilisation concomitante de répaglinide est contre et le clopidogrel (voir CONTRE-INDICATIONS).</p>
Gemfibrozil	EC	<p>↑ASC 8,1 fois plus élevée ↑Cmax 2,4 fois plus élevée</p>	<p>La coadministration de gemfibrozil (600 mg), un inhibiteur du CYP2C8 et du OATP1B1, et d'une dose unique de 0,25 mg de répaglinide (après 3 jours de traitement par 600 mg de gemfibrozil 2 fois par jour) a entraîné la multiplication de l'ASC de la répaglinide par 8,1 et la prolongation de sa demi-vie, qui est passée de 1,3 h à 3,7 h. L'administration concomitante du gemfibrozil et de la répaglinide est contre-indiquée (voir <i>Contre-indications</i>.)</p>
Gemfibrozil et itraconazole	EC	<p>↑ASC 19 fois plus élevée</p>	<p>La coadministration de gemfibrozil et d'itraconazole avec de la répaglinide a entraîné le multiplication de l'ASC de la répaglinide par 19 et la prolongation de sa demi-vie, qui est passée de 1,3 h à 6,1 h. La concentration plasmatique de répaglinide à 7 h était 28,6 fois plus élevée avec l'administration concomitante de gemfibrozil, et 70,4 fois plus élevée avec l'association de gemfibrozil et d'itraconazole.</p>
Inhibiteurs de l'ECA	T	<p>Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant de la répaglinide.</p>	<p>Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie.</p>

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Stéroïdes anabolisants	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant de la répaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Bêta-bloquants	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant de la répaglinide. Ils peuvent aussi masquer les symptômes d'hypoglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Clarithromycine	EC	ASC 1,4 fois plus élevée C _{max} 1,7 fois plus élevée	La coadministration de 250 mg de clarithromycine, un puissant inhibiteur du CYP3A4, et d'une dose unique de 0,25 mg de répaglinide (après 4 jours de traitement par la clarithromycine, à raison de 250 mg 2 fois par jour) a causé une augmentation de 40 % de l'ASC et de 67 % de la C _{max} de la répaglinide. La SSC est passée de 5,3 ng/ml*h à 7,5 ng/ml*h et la C _{max} ,
Cortico-stéroïdes	T	Ils peuvent réduire l'effet hypoglycémiant de la répaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Cyclosporine	EC	↑ASC 2,5 fois plus élevée ↑C _{max} 1,8 fois plus élevée	La coadministration de cyclosporine, un inhibiteur du CYP3A4 et un puissant inhibiteur du OATP1B1, a entraîné une augmentation de 175 % du pic plasmatique moyen de répaglinide (0,25 mg), et la surface totale sous la courbe de la concentration en fonction du temps était 244 % plus élevée qu'avec le placebo.

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Danazol	T	Il peut réduire l'effet hypoglycémiant de la répaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation de ce médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Déférasirox	EC	↑ ASC par 2,3 fois ↑ Cmax de 0,62 fois	L'administration concomitante à des volontaires sains de déférasirox (30 mg/kg/jour pendant 4 jours) et de repaglinide (dose unique de 0,5 mg) a multiplié par 2,3 l'exposition générale (SSC) au repaglinide, augmenté de 62 % la Cmax et produit une baisse faible mais significative des valeurs de glycémie par rapport aux sujets témoins. Si le repaglinide et le déférasirox sont administrés en même temps, une diminution de la dose de repaglinide devrait être envisagée et la glycémie des patients devrait être surveillée de près.
Itraconazole	EC	↑ ASC par 1,4 fois	La co-administration de l'itraconazole, un inhibiteur de la CYP3A4, et une dose unique de 0,25 mg de répaglinide (le troisième jour d'un schéma posologique de 200 mg de dose initiale, deux fois par jour 100 mg d'itraconazole) ont donné lieu à un 1,4 fois plus élevée répaglinide AUC.
Kétoconazole	EC	↑ ASC 1,2 fois plus élevée ↑ Cmax 1,2 fois plus élevée	La coadministration de 200 mg de kétoconazole, un inhibiteur puissant et compétitif du CYP3A4, et d'une dose unique de 2 mg de répaglinide (après 4 jours de traitement par du kétoconazole, à raison de 200 mg 1 fois par jour) à des sujets sains a causé des augmentations de l'ordre de 15 % et de 16 % des valeurs associées à la répaglinide. La C _{max} est passée de 20,2 ng/ml à 23,5 ng/ml et l'ASC, de 38,9 ng/ml·h à 44,9 ng/ml·h.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant de la répaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Octréotide	T	Il peut accroître l'effet hypoglycémiant de la répaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation de ce médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/ lévonorgestrel)	EC		Une étude clinique de pharmacocinétique chez des volontaires en bonne santé a démontré que la coadministration de contraceptifs oraux (éthinyloestradiol / lévonorgestrel) n'avait pas modifié la biodisponibilité totale de la répaglinide de manière cliniquement pertinente, bien que les pics de répaglinide aient été atteints plus tôt. De même, la répaglinide n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la biodisponibilité du lévonorgestrel, mais des effets sur la biodisponibilité de l'éthinyloestradiol ne
Autres antidiabétiques	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant de la répaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie.
Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital	T	Ils peuvent réduire l'effet hypoglycémiant de la répaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Rifampicine	EC	<p>Coadministration ↓ASC de 32 % à 48 % ↓ C_{max} de 26 % à 17 %</p> <p><u>Administration de répaglinide seule après 6 jours de traitement par la rifampicine</u> ↓ ASC de 80 % ↓ C_{max} de 79 %</p>	<p>La coadministration de 600 mg de rifampicine et d'une dose unique de 4 mg de répaglinide (après 6 jours de traitement par la rifampicine, à raison de 600 mg, 1 fois par jour) a provoqué une diminution de 32 % de l'ASC et de 26 % de la C_{max}. En effet, la C_{max} est passée de 40,4 ng/ml à 29,7 ng/ml, et l'ASC, de 56,8 ng/ml*h à 38,7 ng/ml*h.</p> <p>Au cours d'une autre étude, la coadministration de 600 mg de rifampicine et d'une dose unique de 4 mg de répaglinide (après 6 jours de traitement par la rifampicine, à raison de 600 mg, 1 fois par jour) a entraîné une diminution de 48 % de l'ASC et de 17 % de la C_{max} de la répaglinide. Cette fois-ci, l'ASC est passée de 54 ng/ml*h à 28 ng/ml*h, et la C_{max}, de 35 ng/ml à 29 ng/ml.</p> <p>La répaglinide, administrée seule (après 7 jours de traitement par la rifampicine, à raison de 600 mg, 1 fois par jour), a entraîné une diminution de 80 % de l'ASC de la répaglinide et de 79 % de sa C_{max}. L'ASC est passée de 54 ng/ml*h à 11 ng/ml*h, et la C_{max}, de 35 ng/ml à 7,5 ng/ml.</p>
Salicylés, p. ex. aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant de la répaglinide.	<p>Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie.</p> <p>En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.</p>
Sympathomimétiques	T	Ils peuvent réduire l'effet hypoglycémiant de la répaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	<p>Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie.</p> <p>En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.</p>

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Diurétiques thiazidiques	T	Ils peuvent réduire l'effet hypoglycémiant de la répaglinide et potentialiser l'hyperglycémie	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous Mylan-Repaglinide, il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Hormones thyroïdiennes	T	Elles peuvent réduire l'effet hypoglycémiant de la répaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie.

Classe de médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
Trimétho- - prime	EC	ASC 1,6 fois plus élevée C _{max} 1,4 fois plus élevée	La coadministration de 160 mg de triméthoprimine et d'une dose unique de 0,25 mg de répaglinide (après 2 jours de traitement par le triméthoprimine à raison de 160 mg, 2 fois par jour les 2 premiers jours, et d'une dose de 160 mg le 3 ^e jour) a entraîné une augmentation de 61 % de l'ASC de la répaglinide et de 41 % de sa C _{max} . Dans ce cas, l'ASC est passée de 5,9 ng/ml*h à 9,6 ng/ml*h, et la C _{max} , de 4,7 ng/ml à 6,6 ng/ml. L'administration concomitante de triméthoprimine et de répaglinide devrait être évitée.

Légende : C = étude de case; EC = essai clinique; T = théorique.

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique de répaglinide. Une étude portant sur l'ingestion de jus de pamplemousse par des sujets en bonne santé 2 heures avant la prise de répaglinide a montré une augmentation de l'ASC de 13 %. Aucune autre interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-examen de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

L'alcool peut intensifier ou prolonger l'effet hypoglycémiant de la répaglinide.

L'hypoglycémie peut réduire la capacité du patient à se concentrer et à réagir, ce qui peut représenter un risque dans les situations où ces capacités sont particulièrement importantes, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

Il est nécessaire d'informer les patients qu'ils doivent prendre des précautions afin d'éviter une crise d'hypoglycémie en conduisant. Cette mesure est particulièrement importante pour les patients qui ont de la difficulté à reconnaître les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie ou qui sont fréquemment victimes d'hypoglycémie. Dans ces circonstances, il serait judicieux d'évaluer la capacité du patient à conduire un véhicule.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il n'y a pas de schéma posologique fixe pour le traitement du diabète de type 2 avec **Mylan-Repaglinide** (répaglinide).

Les doses de **Mylan-Repaglinide** sont habituellement prises dans les 15 minutes avant le repas, mais elles peuvent être prises n'importe quand dans les 30 minutes avant le repas. Les patients qui sautent un repas (ou prennent un repas additionnel) doivent être avisés de sauter (ou d'ajouter) une dose pour ce repas.

L'administration à court terme de **Mylan-Repaglinide** pourrait se révéler suffisante dans les cas de perte transitoire de contrôle chez les patients qui répondent habituellement bien à leur régime alimentaire.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose initiale

Pour les patients non traités auparavant avec un antidiabétique ou ceux dont le taux d'HbA_{1C} est < 8 %, la dose initiale devra être de 0,5 mg avec chaque repas avant les repas..

Pour les patients traités auparavant avec des hypoglycémiantes ou dont le taux d'HbA_{1C} est ≥ 8 %, la dose initiale est de 1 ou 2 mg avant chaque repas.

Remplacement d'un autre traitement

Quand **Mylan-Repaglinide** est utilisé pour remplacer un autre hypoglycémiant oral, on peut instituer son utilisation le jour suivant la dernière dose de l'ancien traitement. Les patients doivent alors être suivis de façon attentive pour déceler l'apparition d'hypoglycémie en raison du chevauchement possible des effets médicamenteux. Lorsqu'on remplace une sulfonylurée à longue demi-vie (p. ex. le chlorpropamide) par **Mylan-Repaglinide**, une étroite surveillance pourrait être indiquée pendant une semaine ou plus.

Ajustement

Les ajustements posologiques devraient être déterminés selon la réponse glycémique, habituellement la glycémie à jeun. La dose préprandiale devrait être doublée jusqu'à concurrence de 4 mg ou l'obtention d'une réponse glycémique satisfaisante. Une durée minimale d'une semaine est nécessaire entre les ajustements pour pouvoir évaluer la réponse.

Traitement d'entretien

L'éventail posologique recommandé est de 0,5 mg à 4,0 mg, avec les repas. **Mylan-Repaglinide** offre une posologie flexible et peut être pris de façon préprandiale 2, 3 ou 4 fois par jour en fonction des changements dans les habitudes alimentaires du patient. La dose maximale recommandée est de 16 mg par jour.

On devrait suivre l'efficacité à long terme du traitement par des évaluations du taux d'HbA_{1C} tous les 3 mois. Ne pas suivre un schéma posologique approprié risque de précipiter une hypoglycémie

ou une hyperglycémie. Les patients qui ne suivent pas leur régime alimentaire ou leur traitement médicamenteux tel qu'ils ont été prescrits sont plus susceptibles de présenter une réponse insatisfaisante, y compris des épisodes d'hypoglycémie.

Quand les patients sous contrôle glycémique serré sautent un repas, le risque d'hypoglycémie est moindre avec la répaglinide qu'avec un hypoglycémiant ayant une demi-vie plus longue.

Traitement d'association

Si le traitement par Mylan-Repaglinide seul ne produit pas un contrôle adéquat de la glycémie, on peut lui ajouter la metformine ou la rosiglitazone. Ou alors, si la metformine ou la rosiglitazone en monothérapie ne produit pas un contrôle adéquat de la glycémie, Mylan-Repaglinide peut lui être ajouté. La dose initiale et les ajustements posologiques du traitement d'association avec Mylan-Repaglinide sont les mêmes que pour la monothérapie par Mylan-Repaglinide. La dose de chaque médicament devrait être ajustée avec précaution pour déterminer la dose minimale requise pour l'obtention de l'effet pharmacologique désiré. Sinon, il pourrait survenir une augmentation de la fréquence des épisodes d'hypoglycémie. On devrait surveiller adéquatement la glycémie à jeun (GJ) et l'HbA_{1c} pour s'assurer que le patient n'est pas soumis à de trop fortes concentrations de médicament ou à un risque accru d'échec secondaire du traitement.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, il faut prendre la dose suivante comme d'habitude. La dose ne doit pas être doublée.

SURDOSAGE

Au cours d'un essai clinique, des patients ont reçu des doses croissantes de répaglinide allant jusqu'à 80 mg par jour pendant 14 jours. Il y a eu peu d'effets indésirables autres que ceux associés à l'effet pharmacodynamique prévu, c'est-à-dire la diminution de la glycémie. Une hypoglycémie n'est pas survenue quand des repas ont été pris en conjonction avec ces doses élevées.

Les symptômes d'hypoglycémie sans perte de connaissance ou manifestations neurologiques doivent être traités énergiquement à l'aide de glucose par voie orale et d'ajustements dans la posologie du médicament et/ou les repas. La surveillance étroite peut se poursuivre jusqu'à ce que le médecin s'assure que le patient est hors de danger. On devrait surveiller les patients étroitement pendant au moins 24 à 48 heures, car l'hypoglycémie pourrait se reproduire après une récupération clinique apparente. Rien n'indique que la répaglinide soit dialysable par hémodialyse.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Mylan-Repaglinide (répaglinide) est un hypoglycémiant oral destiné au traitement du diabète de type 2. La répaglinide est un sécrétagogue de l'insuline à action de courte durée qui diminue la glycémie (mesurée par l'HbA1C et la glycémie à jeun) et qui est efficace dans la régulation des pics glycémiques prandiaux (liés aux repas). La répaglinide réduit la glycémie en stimulant la libération d'insuline par le pancréas. Cette action est tributaire des cellules bêta fonctionnelles des îlots pancréatiques. La libération d'insuline est un effet glucodépendant, qui diminue de pair avec la glycémie.

La répaglinide ne s'apparente pas chimiquement aux sulfonylurées utilisées dans le traitement oral du diabète de type 2.

La répaglinide ferme les canaux potassiques dépendant de l'ATP dans la membrane des cellules bêta en se fixant à des sites caractérisables. Ce blocage des canaux potassiques dépolarise les cellules bêta, ce qui entraîne une ouverture des canaux calciques. L'afflux de calcium qui en résulte provoque la sécrétion d'insuline. Ce mécanisme au niveau des canaux ioniques dépend fortement du tissu, la répaglinide n'ayant qu'une faible affinité pour les muscles cardiaques et squelettiques.

Pharmacocinétique

Absorption : Après son administration par voie orale, la répaglinide est rapidement et complètement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal. Après l'administration de doses orales uniques ou multiples à des sujets en bonne santé ou à des patients, le médicament atteint sa concentration maximale (C_{max}) en moins d'une heure (T_{max}). La répaglinide est rapidement éliminée du flot sanguin, avec une demi-vie approximative d'une heure. La biodisponibilité moyenne absolue est de 56 %. Quand on a administré la répaglinide avec des aliments, le T_{max} moyen n'était pas modifié, mais la C_{max} et l'ASC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du temps en temps) moyennes ont diminué de 20 % et de 12,4 % respectivement.

Distribution : Après une administration intraveineuse (IV) à des sujets en bonne santé, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{eq}) était de 31 litres approximativement et la clairance corporelle totale (CL), de 38 litres/heure. La liaison protéique et la liaison à l'albumine sérique humaine étaient supérieures à 98 %.

Métabolisme : Après une administration orale ou IV, la répaglinide est complètement métabolisée par biotransformation oxydative et par conjugaison directe avec de l'acide glucuronique. Les métabolites principaux sont un acide dicarboxylique oxydé (M_2), l'amine aromatique (M_1) et l'acyl-glucuronide (M_7). Il a été démontré que le système enzymatique du cytochrome P-450, notamment le 2C8 et le 3A4, intervient dans la N-désalkylation de la répaglinide en M_2 et l'oxydation subséquente en M_1 . Les métabolites ne contribuent pas à l'effet hypoglycémiant de la répaglinide.

Élimination : Dans les 96 heures suivant l'administration d'une dose orale unique de ^{14}C -répaglinide, environ 90 % du produit radiomarqué a été récupéré dans les matières fécales et 8 %, dans l'urine. Seulement 0,1 % de la dose a été éliminé dans l'urine sous forme de molécule mère. Le métabolite principal (M_2) représentait 60 % de la dose administrée. On a récupéré moins de 2 % de la molécule mère dans les matières fécales.

Paramètres pharmacocinétiques : Les données indiquent que la répaglinide ne s'est pas accumulée dans le sérum. La linéarité pharmacocinétique de la répaglinide a été démontrée pour des doses allant de 0,5 mg à 4 mg.

Le tableau ci-après résume les paramètres pharmacocinétiques de la répaglinide obtenus au cours d'une étude croisée à dose unique chez des sujets en bonne santé et d'une étude à groupes parallèles et à doses multiples, sur la proportionnalité de la dose (0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg), chez des patients atteints du diabète de type 2.

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques de la répaglinide

PARAMÈTRE	PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 _a
ASC_{0-24h} (ng/ml•h)	Moyenne (ET)
0,5 mg	68,9 (154,4)
1 mg	125,8 (129,8)
2 mg	152,4 (89,6)
4 mg	447,4 (211,3)
C_{max0-5h} (ng/ml)	Moyenne (ET)
0,5 mg	9,8 (10,2)
1 mg	18,3 (9,1)
2 mg	26,0 (13,0)
4 mg	65,8 (30,1)
T_{max0-5h} (h)	Moyennes (extrêmes des ET)
0,5 à 4 mg	1,0 à 1,4 (0,3 à 0,5)
T_{1/2} (h)	Moyennes (extrêmes)
0,5 à 4 mg	1,0 à 1,4 (0,4 à 8,0)
CL basée sur administration IV (l/h)	38 (16)
V _{eq} basé sur administration IV (l)	31 (12)
Biodisponibilité absolue (%)	56 (9)

a : dose préprandiale trois fois par jour
 ET = écart type
 CL = clairance corporelle totale
 V_{eq} = volume de distribution à l'état d'équilibre

Variabilité : Les variabilités intra-individuelle et interindividuelle (coefficient de variation) de l'ASC étaient de 36 % et de 69 % respectivement, après l'administration de doses multiples de comprimés de répaglinide à des patients (0,25 mg à 4 mg avec chaque repas).

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Des sujets volontaires en bonne santé ont été traités par l'administration de 2 mg de répaglinide avant chacun des trois repas. Il n'y avait pas de différence significative dans la pharmacocinétique de la répaglinide entre le groupe de patients de moins de 65 ans et un groupe de dimension comparable de patients ayant 65 ans ou plus.

Sexe : Une comparaison pharmacocinétique de sujets des deux sexes a démontré que l'ASC était de 15 % à 70 % supérieure chez les sujets de sexe féminin atteints du diabète de type 2 pour des doses allant de 0,5 mg à 4 mg. Cette différence ne s'est pas reflétée dans la fréquence des épisodes d'hypoglycémie (hommes : 16 %; femmes : 17 %) ou par d'autres effets indésirables. Le sexe du patient ne dicte aucune modification des recommandations posologiques générales puisque la posologie doit être individualisée afin d'optimiser la réponse clinique.

Race : Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée pour déterminer les effets reliés à la race. Cependant, une étude de un an effectuée aux États-Unis chez des patients atteints du diabète de type 2 a démontré que l'effet hypoglycémiant était comparable chez les sujets de race blanche (n = 297) et les Afro-Américains (n = 33). Au cours d'une étude sur la relation dose-effet effectuée aux États-Unis, il n'y a eu aucune différence apparente dans l'exposition (ASC) entre les sujets de race blanche (n = 74) et les Latino-Américains (n = 33).

Insuffisance hépatique : Une étude ouverte à dose unique a été menée chez 12 sujets en bonne santé et 12 patients souffrant de maladie hépatique chronique (MHC), classés selon la clairance de la caféine. Les patients atteints d'une altération modérée à grave de la fonction hépatique ont présenté des concentrations sériques plus élevées et plus prolongées de la répaglinide totale et de la répaglinide non liée en comparaison des sujets sains (SSC_{sain} : 91,6 ng/ml*h; SSC_{patients MHC} : 368,9 ng/ml*h; C_{max} sain : 46,7 ng/ml; C_{max} patients MHC : 105,4 ng/ml). L'ASC et la clairance de la caféine étaient statistiquement corrélées. Aucune différence dans les profils de glycémie n'a été observée entre les groupes de patients. Aux mêmes doses, les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent être exposés à des concentrations plus élevées de répaglinide et de ses métabolites que les patients présentant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale : On a évalué la pharmacocinétique de la répaglinide à des doses uniques et à l'état d'équilibre chez des patients présentant des degrés variés de dysfonction rénale. La répaglinide a été bien tolérée par tous les groupes de patients. Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} après la prise de doses multiples de 2 mg de répaglinide étaient plus élevées dans les trois groupes de patients atteints d'une altération de la fonction rénale (SSC_{dysfonction faible/modérée} : 90,8 ng/ml*h à SSC_{dysfonction grave} : 137,7 ng/ml*h contre SSC_{sain} : 29,1 ng/ml*h; C_{max} dysfonction faible/modérée : 46,7 ng/ml à C_{max} dysfonction grave : 44,0 ng/ml contre C_{max} sain : 20,6 ng/ml). L'ASC de la répaglinide ne présente qu'une faible corrélation avec la clairance de la créatinine.

Polymorphisme génétique : Chez des sujets sains, le polymorphisme du gène SLCO1B1 (c.521T>C) qui code pour le transporteur OATP1B1 a donné lieu à une exposition (ASC) environ 72 % plus élevée. Le polymorphisme de l'enzyme CYP2C8 (CYP2C8*3) a fait l'objet de diverses études chez des sujets sains. L'allèle CYP2C8*3 ne produisait aucun effet sur l'exposition (ASC) ou était associée à une réduction de 50 % environ. Les effets observés sont des facteurs qui expliquent la variabilité interindividuelle observée en fonction de la variabilité de l'expression des enzymes de biotransformation.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant hermétique à température ambiante (15°C to 30°C), à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts ou avec les ordures ménagères.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés **Mylan-Repaglinide** (répaglinide) sont présentés sous forme de comprimés ronds, biconvexes, et disponibles en trois concentrations, soit en comprimés de 0,5mg, 1mg et 2mg. La description proposée pour chaque concentration est énoncée ci-dessous.

Comprimés de répaglinide USP, 0.5 mg :

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds et biconvexes, avec l'inscription « M » sur une face du comprimé et « R21 » sur l'autre face. Disponible en flacons de 100 comprimés.

Comprimés de répaglinide USP, 1 mg :

Comprimés jaunes, ronds et biconvexes, avec l'inscription « M » sur une face du comprimé et « R22 » sur l'autre face. Disponible en flacons de 100 comprimés.

Comprimés de répaglinide USP, 2 mg :

Comprimés de couleur pêche, ronds et biconvexes, avec l'inscription « M » sur une face du comprimé et « R23 » sur l'autre face. Disponible en flacons de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : hydroxyanisole butylé, phosphate bibasique de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, croscarmellose de sodium, oxyde de fer jaune ou oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, méglumine, polacriline-potassium, povidone, laurylsulfate de sodium.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

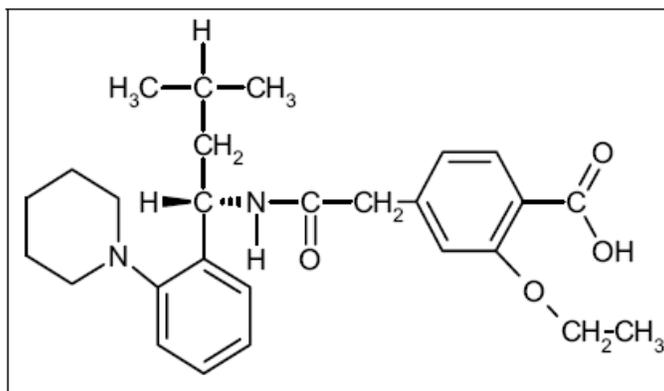
Dénomination commune : Répaglinide

Nom chimique : Acide (+)-2-éthoxy- α [[(S)- α -isobutyl-o-piperidinobenzyl] carbamoyl] -p-toluique

Formule moléculaire : C₂₇H₃₆N₂O₄

Masse moléculaire : 452,59 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La répaglinide est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et facilement soluble dans le chloroforme. Le pH de la répaglinide se situe entre 5,0 et 7,0. Son point de fusion se situe entre 132 et 136 °C. Ses valeurs de pKa sont les suivantes : pKa1 = 3,9 et pKa2 = 6,1.

ESSAIS CLINIQUE

Études de biodisponibilité comparative

Une étude comparative a été menée pour établir la biodisponibilité des comprimés de répaglinide par rapport à GlucoNorm[®] selon le plan d'étude suivant :

Étude # : ARL/09/057 Une étude croisée, équilibrée, en insu, à répartition aléatoire et à dose unique administrée par voie orale, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés de répaglinide dosés à 2 mg de Matrix Laboratories Limited, avec les comprimés GlucoNorm[®] (répaglinide) dosés à 2 mg de Novo Nordisk Canada Inc., auprès de trente-neuf (39) sujets adultes normaux, en bonne santé et à jeun, des deux sexes..

Les données de biodisponibilité comparative pour cette étude sont résumées dans le tableau qui suit :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES
[Tableau pour études à dose unique, à jeun]

Répaglinide (01 x 2 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng*hr/mL)	38,92 41,54 (38,52)	37,93 40,79 (39,50)	102,61	97,58 – 107,90
ASC _I (ng*hr/mL)	40,95 43,63 (37,78)	40,12 43,93(35,53)	102,06	97,57-106,77
C _{max} (ng/mL)	16,69 18,53 (47,53)	14,43 16,26 (55,51)	115,67	103,14 – 129,73
T _{max} [§] (h)	1,00 (0,50 – 3,00)	1,75 (0,33 – 4,00)		
T _{1/2} ^ε (h)	1,26 (56,63)	1,48 (68,06)		

*Mylan-Repaglinide 2mg fabriqué pour Mylan Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada.

[†] Pr GlucoNorm[®] 2mg (Novo Nordisk Canada Inc.) a été acheté au Canada.

[§] Exprimées uniquement en tant que médiane (fourchette).

^ε Exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Données démographiques et plan des essais

Un essai à double insu, à contrôle placebo, d'une durée de 4 semaines, sur la relation dose-effet a été mené chez des patients atteints du diabète de type 2, en utilisant des doses de 0,25 mg à 4 mg administrées avec chacun des trois repas quotidiens. Le traitement par la répaglinide a produit une diminution de la glycémie proportionnelle à la dose sur tout l'éventail posologique. Les taux plasmatiques d'insuline ont augmenté après les repas et ont redescendu avant le repas suivant. La plus grande partie de l'effet hypoglycémiant à jeun était évidente après 1 à 2 semaines.

Au cours d'une étude de détermination de la dose, d'une durée de 3 mois, à double insu et à contrôle placebo, les doses de répaglinide ou de placebo de chaque patient ont été augmentées hebdomadairement à partir de 0,25 mg jusqu'à un maximum de 4 mg, en passant par 0,5 mg, 1 mg et 2 mg, jusqu'à ce que la glycémie à jeun (GJ) soit < 8,9 mmol/l ou que la dose maximale soit atteinte. On a continué l'administration de la dose permettant le contrôle visé ou de la dose maximale jusqu'à la fin de l'étude. La GJ et la glycémie postprandiale (GPP) à 2 heures ont augmenté chez les patients recevant le placebo et ont diminué chez ceux recevant la répaglinide. Les différences entre le groupe sous répaglinide et le groupe sous placebo étaient de -3,41 mmol/l (GJ) et de -5,78 mmol/l (GPP). La différence absolue d'HbA_{1c} (qui reflète le contrôle à long terme de la glycémie) entre les deux groupes était de 1,7 %.

Tableau 6 – Répaglinide vs placebo : GJ, GPP et HbA_{1c} moyennes

GJ, GPP et HbA _{1c}						
	GJ (mmol/l)		GPP (mmol/l)		HbA _{1c} (%)	
	PL	R	PL	R	PL	R
Valeur initiale	11,96	12,23	13,62	14,54	8,1	8,5
Variation (entre la première et la dernière visite)	1,68	-1,72*	3,14	-2,64*	1,1	-0,6*

PL = placebo, R = répaglinide

* p ≤ 0,05 pour la différence entre les groupes

Un autre essai à double insu et à contrôle placebo a été mené chez 362 patients traités durant 24 semaines. L'efficacité des doses préprandiales de 1 mg et 4 mg a été démontrée par la réduction de la glycémie à jeun et celle de l'HbA_{1c} à la fin de l'étude. Le taux d'HbA_{1c} des patients traités par la répaglinide (les 2 groupes recevant 1 mg et 4 mg combinés) à la fin de l'étude était inférieur à celui des patients recevant le placebo, et ce, de 2,1 % chez les patients n'ayant pas reçu d'hypoglycémiant oraux auparavant et de 1,7 % chez les patients en ayant reçu auparavant. Au cours de cet essai à doses fixes, les patients n'ayant jamais reçu d'hypoglycémiant oraux ainsi que ceux ayant une glycémie relativement bien contrôlée au départ (HbA_{1c} < 8 %) ont présenté une plus forte diminution de la glycémie et une fréquence plus élevée d'épisodes d'hypoglycémie. Les patients ayant auparavant été traités et qui présentaient un taux initial d'HbA_{1c} ≥ 8 % ont signalé de l'hypoglycémie à la même fréquence que ceux recevant le placebo. Le remplacement des hypoglycémiant oraux utilisés auparavant

par la répaglinide n'a provoqué aucun gain pondéral moyen chez les patients. Le gain pondéral moyen des patients traités par la répaglinide qui n'avaient pas reçu auparavant de sulfonyles était de 3,3 %.

On a étudié l'administration de répaglinide en relation avec la libération prandiale d'insuline au cours de trois essais menés chez 58 patients. Le contrôle de la glycémie a été maintenu durant une période pendant laquelle les schémas alimentaire et posologique ont varié (2, 3 ou 4 repas par jour et 2, 3 ou 4 prises préprandiales) comparativement à une période comportant 3 repas réguliers et 3 doses préprandiales par jour. Il a aussi été montré que la répaglinide peut être administrée au début d'un repas, 15 minutes ou 30 minutes avant le repas et produire le même effet hypoglycémiant.

On a comparé la répaglinide à d'autres sécrétagogues de l'insuline pendant un an, au cours d'essais contrôlés, pour comparer leur efficacité et leur innocuité. On a signalé de l'hypoglycémie chez 16 % des 1228 patients recevant la répaglinide chez 20 % des 417 patients recevant le glyburide et chez 19 % des 81 patients recevant le glipizide. Aucun des patients traités par la répaglinide et présentant une hypoglycémie symptomatique n'a subi de coma ni requis d'hospitalisation.

On a étudié Repaglinide en association avec la metformine chez 83 patients dont le contrôle de la glycémie n'était pas satisfaisant avec une combinaison d'exercice, de régime alimentaire et de metformine seule. Le traitement d'association par repaglinide et metformine a eu pour résultat une amélioration synergique du contrôle de la glycémie comparativement à la monothérapie par le repaglinide ou la metformine. On a noté une amélioration absolue de 1 % de l'HbA1C et une diminution additionnelle de 1,94 mmol/l de la GJ.

Tableau 7 - Traitement par Repaglinide et la metformine : Variation moyenne de l'HbA1C et de la GJ en trois mois de traitement

	Repaglinide	Association	Metformine
n	28	27	27
HbA _{1C} (%)	-0,38	-1,41*	-0,33
GJ (mmol/l)	0,49	-2,18*	-0,25

* p ≤ 0,05 pour la comparaison entre le traitement d'association et chaque monothérapie

Un essai d'une durée de 24 semaines auquel ont participé 252 patients ayant déjà été traités par une sulfonyles ou la metformine (HbA_{1c} > 7,0 %) a permis de comparer le traitement par repaglinide et celui par la rosiglitazone à leur utilisation en association. En comparaison avec les monothérapies, le traitement d'association a entraîné une amélioration significativement supérieure du contrôle glycémique. Les effets du traitement d'association sur la glycémie ont permis de réduire la dose quotidienne totale de repaglinide et celle de la rosiglitazone. Le groupe recevant le traitement d'association a présenté une efficacité plus grande avec la moitié

de la dose quotidienne médiane de repaglinide et de rosiglitazone que les groupes recevant l'un ou l'autre de ces produits en monothérapie. L'augmentation pondérale moyenne reliée au traitement d'association, au traitement par repaglinide et à celui par la rosiglitazone était respectivement de 4,4 kg, de 1,6 kg et de 2,3 kg.

Tableau 8 - Traitement par Repaglinide et la Rosiglitazone : Variation moyenne de l'HbA_{1C} et de la GJ en 24 semaines de traitement

	Repaglinide	Association	Rosiglitazone
n	59	126	55
HbA _{1C} (%)	-0,17	-1,43*	-0,56
n	57	122	56
GJ (mmol/l)	-3,01	-5,24*	-3,70

* $p < 0,001$ pour la comparaison entre le traitement d'association et chaque monothérapie

Traitement d'association avec la rosiglitazone

Au cours d'un essai clinique comparatif d'une durée de 24 semaines sur le traitement d'association par repaglinide et rosiglitazone (au total, 127 patients ayant reçu le traitement d'association), on a signalé de l'hypoglycémie (glycémie < 2,78 mmol/l) chez 9 % des patients recevant le traitement d'association comparativement à 6 % dans le groupe repaglinide seul et à 2 % dans le groupe rosiglitazone seule.

Durant cet essai, 5 des 127 patients du groupe repaglinide - rosiglitazone ont présenté un oedème périphérique comparativement à 2 des 62 patients du groupe rosiglitazone seule et à aucun patient dans le groupe repaglinide seul. Aucun des patients du groupe repaglinide - rosiglitazone n'a souffert d'oedème accompagné d'insuffisance cardiaque.

Dans le groupe repaglinide - rosiglitazone, le changement de poids moyen par rapport au début de l'essai s'élevait à +4,4 kg. Aucun patient ayant reçu le traitement d'association n'a présenté d'élévation des transaminases hépatiques (équivalent, par définition, à trois fois la limite supérieure des valeurs normales).

Tableau 9 – Traitement par Repaglinide et la rosiglitazone : Épisodes d'hypoglycémie, oedème périphérique et changement de poids

	Repaglinide	Association	Rosiglitazone
Épisode d'hypoglycémie mineure (glycémie < 2,78 mmol/l)	6 %	9 %	2 %
Oedème périphérique	0 %	3,9 %	3,2 %
Changement de poids à la fin de l'étude (24 semaines)	+ 1,6 kg	+ 4,4 kg	+ 2,3 kg

Effets cardiovasculaires

L'incidence des effets indésirables cardiovasculaires graves liés au traitement par la répaglinide était plus élevée que celle du glyburide, mais moins élevée que celle du glipizide. La différence d'incidence n'était pas statistiquement significative quand on a tenu compte des différences initiales dans les antécédents médicaux et les facteurs prédisposants. Les différences initiales dans l'ECG, les antécédents cardiovasculaires et le cholestérol pourraient avoir contribué en partie à la différence d'incidence. Lorsqu'on a comparé la répaglinide aux sulfonyles dans leur ensemble, on n'a pas observé de différence statistiquement significative pour les manifestations cardiovasculaires graves ou pour l'ensemble des manifestations cardiovasculaires. Les analyses relatives à la dose n'ont révélé aucune augmentation du risque cardiovasculaire avec l'augmentation des doses de répaglinide.

Voir **EFFETS INDÉSIRABLES**.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

ÉTUDES ANIMALES

Pharmacodynamique

Tableau 10 – Modèles pharmacologiques animaux et résultats des études

Test	Espèce/ Matériel cellulaire	Voie	Résultats et conclusions
Effet hypoglycémiant, comparaison avec AG-EE 388 ZW	Rat/Chbb :Thom (femelle)	p.o.i.v.	L'administration intraveineuse de répaglinide ou d'un mélange racémique a démontré un effet hypoglycémiant significatif chez les rats, commençant à une dose de 0,01 % mg/kg (mélange racémique) et de 0,003 mg/kg (répaglinide). La DE10 a été de 2 à 5 µg/kg. Il n'y a eu aucune activité hypoglycémiant après une administration orale allant jusqu'à 1,0 mg/kg.
Effet hypoglycémiant, la comparaison avec AG-EE 388 ZW	Chien/Chbb Beagle (femelle)	p.o.	Chez les chiens, l'administration orale de répaglinide a produit une activité hypoglycémiant significative et augmenté les taux plasmatiques d'insuline. La DE10 a été de 5,6 µg/kg.
Effets antihyperglycémiant, comparaison avec le glyburide	Rats normaux et diabétiques (mâles, 6 à 8/groupe)	p.o.i.v.	La répaglinide a été 10 fois plus puissant que le glyburide après une administration orale et intraveineuse. La durée de l'action et l'efficacité maximale, cependant, ont été semblables (effet maximal à 120 min pour l'administration orale et à 60 min pour l'administration IV).
Profil <i>in vivo</i> – Rat			
Captage du glucose stimulé par l'insuline, comparaison avec le glyburide ou le placebo	Rats perfusés, membre postérieur (Rats Wistar mâles, 4/groupe)	--	Sensibilité à l'insuline des muscles squelettiques non modifiée par la répaglinide ni par le glyburide.

Test	Espèce/ Matériel cellulaire	Voie	Résultats et conclusions
Évaluation de l'effet de la répaglinide et du glyburide chez les rats atteints de dysfonctionnement rénal chronique	Rat néphrectomisé (mâle)	p.o.	Aucune différence significative des deux médicaments dans le profil dynamique comparativement aux rats normaux.
Activité hypoglycémiant du AG-EE 388 ZW et de ses métabolites	Rat (femelle, Wistar)	i.v.	Le métabolisme du produit racémique a produit des métabolites hypoglycémiant actifs. Aucun des métabolites n'a présenté une activité égale ou supérieure à celle de la molécule mère et ils n'ont pas contribué à l'effet hypoglycémiant du produit racémique.
Études sur le mécanisme d'action <i>in vitro</i>			
Effets de la répaglinide et du glyburide sur les canaux K ⁺ sensibles à l'ATP et le [Ca ²⁺] _i intracellulaire utilisant des méthodes de patch-clamp et l'imagerie numérique du Ca ²⁺	Îlots de rats nouveau-nés et cellules βTC3 de souris	--	Efficacité équivalente à celle du glyburide relativement à l'inhibition des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP des cellules bêta et la stimulation d'une augmentation en [Ca ²⁺] _i (les deux produits causant un effet inhibiteur lié à la dose et un afflux subséquent de calcium).
Caractérisation des sites de liaison dans les cellules β	Cellules et membranes βTC3 du rat	--	Un profil de liaison unique différent de celui des SU (glyburide, glipizide, tolbutamide, glimépiride). Affinité supérieure à celle des SU à un site de liaison dans les cellules βTC3.
Régulation des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP par la répaglinide et le glyburide par l'entremise de sites de liaison différents	Cellules βTC3 intactes	--	La répaglinide et le glyburide régulent les canaux K ⁺ sensibles à l'ATP par l'entremise de sites de liaison différents dans les cellules β. La dépendance de ces sites à l'ADP et l'ATP diffère.
Action insulinothrompe : modulation par un activateur des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP et par du [K ⁺] _o extracellulaire élevé	Îlots pancréatiques du rat (femelle)	--	L'action insulinothrompe de la répaglinide est principalement attribuable au blocage primaire des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP.
Effet sur la libération d'insuline stimulée par le glucose dans les îlots de souris ayant subi un stress métabolique	Îlots de souris traités au dinitrophénol (DNP) par perfusion	--	Les cellules traitées au DNP n'ont pas influencé l'activité de la répaglinide, mais ont affecté le glyburide et le glibornuride. Le repaglinide normalise une situation de stress métabolique dans les îlots de souris isolés, contrairement au glyburide et au glibornuride.
Effet sur la libération d'insuline stimulée par le glucose dans les îlots normaux de souris	Îlots de souris	--	La répaglinide a été de 3 à 5 fois plus puissante que le glyburide. L'activité de la répaglinide était plus dépendante de la présence de D-glucose que celle du glyburide.
Profil <i>in vitro</i> . Effet sur l'exocytose directe. Caractéristiques de liaison aux cellules à entières de souris ou de rat (cellules βTC3)	Cellules β	--	Contrairement au glyburide, la répaglinide n'a eu aucun effet direct sur l'exocytose. Trois sites de liaison ont été identifiés. Les résultats suggèrent que la répaglinide possède des propriétés structurales et mécanistes distinctes de celles du glyburide.
Effet sur la libération d'insuline induite par Ba ²⁺ , comparaison avec les analogues de la méglitinide	Îlots de rat isolés du pancréas	--	L'action insulinothrompe de la méglitinide et de la répaglinide est due à une action primaire et directe sur les canaux K ⁺ sensibles à l'ATP plutôt qu'à une redistribution intracellulaire d'ions Ca ²⁺ .

Test	Espèce/ Matériel cellulaire	Voie	Résultats et conclusions
Activité ionophorétique, comparaison avec les analogues de la méglitinide	Modèle à membrane artificielle	--	Chaque agent hypoglycémiant a été capable de causer la translocation de ⁴⁵ Ca et de ²² Na à partir d'une solution aqueuse vers une phase organique non miscible. L'activité ionophorétique ne dépendait pas étroitement du potentiel insulinothrotrope de ces substances. Par conséquent, la capacité ionophorétique pourrait ne pas représenter un déterminant essentiel de l'action libératrice d'insuline.
Activité insulinothrotrope, comparaison avec la méglitinide et ses analogues	Îlots de Langerhans du rat	--	La répaglinide a été le deuxième en puissance parmi les médicaments testés pour stimuler une réponse sécrétoire des cellules des îlots. C'est un sécrétagogue d'insuline puissant. Augmentation de la sécrétion d'insuline provoquée par le glucose exogène.
Effet sur l'activité biosynthétique	Îlots du rat	--	La répaglinide n'a pas affecté de façon défavorable la biosynthèse de la pro-insuline et des protéines stimulée par le glucose. La répaglinide pourrait offrir l'avantage sur les SU de préserver dans les cellules à l'activité biosynthétique stimulée par les substances nutritives.
Relation entre la réversibilité et la puissance de libération d'insuline	Îlots de rat perfusés	--	Aucun parallèle entre la puissance insulinothrotrope et la réversibilité des effets cationiques et sécrétoires.
Effet sur la déshydrogénase du malate, comparaison avec AG-EE 624 ZW	Îlots de souris		Aucun effet sur l'activité ou la localisation sous-cellulaire des enzymes par l'un et l'autre des deux produits.
Test Pharmascreen Test biochimique	<i>In vivo</i> : souris <i>In vitro</i> : trachée isolée de cobaye	p.o.--	Action antihyperglycémiant. Pas d'effet extrapancréatique. Fermeture du canal K ⁺ sensible à l'ATP. Profil propre, c'est-à-dire affinité élevée seulement au cours d'un essai sur un seul récepteur.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez le rat, par voie orale, la répaglinide n'a pas fait preuve de toxicité aiguë significative; la DL₅₀ était > 3000 mg/kg pour les mâles, et de 2500 à 3000 mg/kg pour les femelles. Par voie intraveineuse, pour les rats, les DL₅₀ de la répaglinide étaient > 50 mg/kg pour les mâles, et de 20 à 50 mg/kg pour les femelles. Les signes cliniques étaient semblables à ceux observés après l'administration orale.

Les chiens se sont avérés plus sensibles que les rats. La mort est survenue chez les chiens à 300 et 1000 mg/kg.

Les deux espèces d'animaux ont présenté des signes évoquant des effets sur le SNC, y compris une diminution de l'activité, un ptosis et l'hypothermie chez le rat ainsi que des tremblements, des vomissements et une démarche titubante chez le chien. À la nécropsie, on n'a observé aucune lésion imputable au médicament pour l'une ou l'autre espèce.

Tableau 11 – Études de toxicité à long terme

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Toxicité subchronique				
Souris : CD-1 5M, 5F/groupe, âgés de 4 sem.	Alimentation	8	0, 380, 480, 600, 750, 1000 (dose de 380 augmentée à 1500 à la 6 ^e semaine)	<u>Morts</u> : Aucun effet lié au traitement. <u>Signes cliniques</u> : Aucun effet lié au traitement. <u>Conclusions</u> : Aucun effet lié au traitement.
Souris Chbb : NMRI 10M, 10F/dose, âgés de 42 jours, 20,6 à 29,2 g	Alimentation	13	0, 30, 120, 480	Aucun effet du traitement sur la mortalité, les signes cliniques, le poids des organes, la pathologie macroscopique et microscopique. La consommation d'aliments a diminué dans les semaines 1 à 2 pour les mâles et dans les semaines 1 à 7 pour les femelles, sans que ce soit lié à la dose. Diminutions du gain pondéral chez tous les groupes (12 à 14 % pour le groupe à dose élevée). Consommation d'eau accrue dans le groupe 30 mg/kg. <u>Laboratoire</u> : alcaline secondaire au traitement chez les mâles à dose élevée, les valeurs de glycogène hépatique ont diminué chez tous les mâles traités, et chez les femelles à doses modérées et élevées.

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat Chbb : Thom 20M, 20F/groupe femelles : 150 à 180 g mâles : 180 à 250 g	Alimentation	13 sem., groupes de récupération de 6 sem. après 13 semaines de traitement (10 animaux/ groupe)	0, 30, 60, 120, 240	<p>Aucun effet du traitement sur la mortalité, la consommation d'eau, l'ophtalmologie, la fréquence cardiaque, l'hématologie, le sang fécal occulte, la pathologie macroscopique, les poids des organes, l'histopathologie ou la cytologie de la moelle osseuse.</p> <p><u>Signes cliniques</u> : Apparence non soignée durant les 2 premières semaines de traitement pour les groupes de 120 et 240 mg/kg. La consommation d'aliments a légèrement diminué chez les mâles (tous les groupes) et les femelles à dose élevée; plus forte diminution du gain pondéral chez le groupe à dose élevée; augmentation du poids hépatique chez les femelles et du poids cardiaque (femelles à dose élevée).</p> <p><u>Laboratoire</u> : Augmentations de la phosphatase alcaline secondaires au traitement dans deux groupes à dose élevée (réversible); GPT diminuée, diminution de la leucine arylamidase (femelles seulement), glycogène hépatique (groupes à dose élevée seulement), augmentation du cholestérol total (femelles) et de l'amylase (femelles, deux groupes à dose élevée). Toutes les modifications des valeurs de laboratoire ont été réversibles et statistiquement non significatives en général.</p> <p><u>Conclusions</u> : 120 mg probablement la dose maximale tolérée.</p>

Espèce/souche Groupe initial nistration	Méthode d'admi-	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Toxicité chronique				
Rat Sprague- Dawley 25M, 25F/groupe; âgés de 4 sem. à la réception	Alimentation	52	0, 2, 16, 120 dans lactose	Aucun effet du traitement sur la mortalité, les signes cliniques, la consommation d'aliments et d'eau, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, l'analyse d'urine, le poids des organes et la pathologie macroscopique ou microscopique. Diminution <u>des gains pondéraux</u> de 15 % pour les animaux à dose élevée. <u>Laboratoire</u> : Les valeurs de phosphatase alcaline ont augmenté à 26 et 52 semaines chez les animaux à dose élevée. <u>Conclusions</u> : La dose maximale tolérée est de 120 mg/kg/jour.
Chien Chbb : Beagle 4M, 4F/groupe; âgés de 11 à 18 mois poids 9,1 à 13,6 kg	Capsule	52	0, 0,05, 2, 50	Aucun effet du traitement sur le poids corporel, la fréquence cardiaque, la tension artérielle, l'ECG, la consommation d'aliments, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, la cytologie de la moelle osseuse, la pathologie macroscopique et l'analyse d'urine. <u>Signes cliniques</u> : Spasmes cloniques toniques chez les groupes à doses moyenne et élevée répondant à une injection de glucose. Deux morts possiblement imputables à des convulsions chez les groupes à dose élevée. Diminution du poids de la prostate chez les mâles à des doses de 50 mg, hypertrophie de la région périportale du foie chez certains animaux à dose élevée. <u>Laboratoire</u> : Concentrations de glucose diminuées jusqu'à concurrence de 60 %, augmentation des enzymes hépatiques et de l'amylase chez certains animaux à dose élevée. <u>Conclusions</u> : aucun effet discernable à 0,05 mg/kg.

Tableau 12 – Carcinogénicité

Espèce/ souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Souris CD-1 50M, 50F	Alimentation	104	0, 50, 170, 500	<p><u>Morts</u> : 271 morts prématurées. Les mâles traités à dose élevée ont présenté une légère augmentation de la mortalité comparativement aux contrôles.</p> <p><u>Signes cliniques</u> : Diminutions du poids corporel jusqu'à concurrence de 11 % observées à des doses de 170 et 500 mg.</p> <p><u>Tumeurs/lésions</u> : Pas de signe de potentiel tumorigène, pas d'indication d'effets toxiques non néoplasiques.</p> <p><u>Conclusions</u> : Pas de potentiel carcinogène.</p>
Rat Chbb : Thom 50M, 50F	Alimentation	104	0, 15, 30, 60, 120	<p><u>Morts</u> : 184 sont morts ou ont été sacrifiés prématurément (83 M, 101 F). Diminution des décès relative à la dose, apparente chez les mâles recevant 60 ou 120 mg/kg, comparativement aux contrôles.</p> <p><u>Signes cliniques</u> : Pas de signes d'effet tumorigène jusqu'à concurrence de 30 mg/kg, et pas de preuve d'effets toxiques non néoplasiques.</p> <p><u>Tumeurs/lésions</u> : Légère augmentation dans la fréquence de tumeurs thyroïdiennes et hépatiques bénignes observée à 60 et/ou 120 mg/kg. Augmentation de la fréquence des adénomes folliculaires thyroïdiens chez les mâles, mais pas chez les femelles. Augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles à 120 mg/kg, mais sans évolution vers des carcinomes malins. Les femelles ont présenté une fréquence accrue de métaplasies hépatocellulaires non néoplasiques du pancréas à toutes les doses et les mâles, à 60 et 120 mg/kg.</p> <p><u>Conclusions</u> : Aucun effet discernable à 30 mg/kg pour mâles et femelles.</p>

Tableau 13 – Reproduction et tératologie

Espèce/ souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Études de fertilité – segment I				
Rat Chbb : Thom F0 : 24M, 24F F1 : 1M, 1F par portée	Gavage	F0 : JPN22 F1 : JG14 à JG16	M-O : 1, 30, 300 F-O : 1, 30, 80 -Administration avant reproduction et prolongée pour les femelles durant la lactation. F ₀ Administration : M = +10 sem. jusqu'à l'accouplement F = +2 sem. jusqu'au JG22	<u>Effets parentaux</u> : Diminution du gain pondéral (mâles et femelles dans les groupes à dose élevée). Pas d'effet sur la reproduction ou la fertilité. Chez les femelles à dose élevée, diminution des corps jaunes et des sites d'implantation, résorptions accrues, réduction du nombre de naissances vivantes et réduction de la survie fœtale. <u>Effets sur la progéniture</u> : Développement anormal des membres causant une démarche anormale. <u>Conclusions (aucun effet discernable)</u> : F0 : M : 1 mg/kg; F : 30 mg/kg; F1 : M : < 1 mg/kg; F : 1 mg/kg
Études de toxicité embryonnaire – segment II				
Rat Chbb : Thom 36F (en gestation)	Gavage	Jours 7 à 16. Certaines rates sacrifiées au JG22. Les autres ont mené la gestation jusqu'à la mise bas naturelle.	0, 0,5, 5, 80	<u>Effets maternels</u> : Diminution significative du gain pondéral et de la consommation d'aliments (dose élevée) et légère diminution à la dose de 5 mg/kg. Pour les rates sacrifiées au JG22, il y a eu une augmentation du nombre de résorptions totales et prématurées et de la perte postimplantation chez le groupe à dose élevée. <u>Effets sur la progéniture</u> : Pas de malformations; cependant, des retards de l'ossification liés à la dose et une diminution du gain pondéral postsevrage chez les mâles aux deux doses les plus élevées. <u>Conclusions (aucun effet discernable)</u> : F : 0,5 mg/kg; Embryon/fœtus : 0,5 mg/kg
Lapin Chbb : HM 21F (en gestation)	Gavage	Jours 6 à 18 : Mères sacrifiées au JG29	0, 0,1, 0,25, 0,9	<u>Effets maternels</u> : Augmentation de la consommation d'aliments et du gain pondéral chez les groupes à dose modérée et élevée; fréquence accrue des avortements et des résorptions chez le groupe à dose élevée. <u>Effets sur la progéniture</u> : Fréquence plus élevée de malformations et de variations squelettiques chez le groupe à dose élevée. <u>Conclusions (aucun effet discernable)</u> : F : 0,1 mg/kg; Embryon/fœtus : 0,1 mg/kg

Espèce/ souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Études de toxicité péri-postnatales – segment III				
Rat Chbb : Thom 23F (en gestation) 4F (en gestation pour l'analyse du lait) contrôle et dose élevée	Gavage	Du jour 16 PC jusqu'à jour 22 PP; groupe d'allaitement croisé aussi inclus	0, 0,5, 5, 30, 80;	<u>Effets maternels</u> : Diminution du gain pondéral chez les deux groupes à dose élevée. <u>Effets sur la progéniture</u> : Augmentation de la mortalité postnatale liée à la dose, diminution du gain pondéral, développement anormal des membres chez deux groupes à dose élevée et retard de l'ouverture vaginale chez trois groupes à dose élevée. La progéniture sous allaitement croisé a aussi présenté un développement anormal des membres. Réduction de la capacité reproductrice de la progéniture chez les groupes à dose peu élevée; les groupes à dose modérée non affectés, cependant les corps jaunes, les sites d'implantation et les fœtus viables ont été affectés à 5 mg/kg ou plus. <u>Conclusions (aucun effet discernable)</u> : F : 5 mg/kg; Embryon/fœtus : < 0,5 mg/kg
Rat Chbb : Thom 13F (en gestation)	Gavage	Intervalles : JG 1 à 5 JG 6 à 16 JG 17 à 22 JPN 1 à 14 JPN 15 à 21	80 (5 groupes de traitement)	<u>Effets sur la progéniture</u> : Pas d'altération du développement durant l'embryogenèse et la fœtogenèse précoce. Pas d'indication de difformités des os longs si le traitement est limité aux 2 premiers trimestres (JG 1 à 16). <u>Conclusions</u> : Le moment critique semble se produire à la gestation avancée et/ou au début de la lactation.
Rat Chbb : Thom 25F (en gestation)	Gavage	Intervalles : JG 7 à 22 JPN 1 à 21 Analyses de radiographies squelettiques faites en <i>post- partum</i> (semaines 4, 6 et 10).	0, 80	<u>Effets sur la progéniture</u> : Difformités osseuses modérées à graves à la 4 ^e semaine postnatale, s'atténuant graduellement jusqu'à la semaine 10. L'exposition durant la lactation a produit une déformation osseuse persistante modérée à grave. La radiographie a confirmé la chondromalacie et une croissance inhibée des bourgeons ostéogéniques. <u>Conclusions</u> : Altération de la chondrogenèse due à l'effet pharmacodynamique.
Rat Chbb : Thom 6F (en gestation)	Gavage	JG7 à JPN7	0, 80 80 + 10 % eau glucosée 80 + streptozocine	Observation de difformités anticipées des membres; l'évaluation de la glycémie a démontré des valeurs statistiquement moins élevées chez les femelles traitées, mais les animaux recevant le supplément de glucose n'ont présenté aucune diminution.

Espèce/ souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat Chbb : Thom 32F (en gestation)	Gavage	Intervalles : JG 17 à 22 (G2) PP 1 à 14 (G3) JG 17 – PP 14 (G4)	0 ou 80	<p><u>Effets maternels</u> : Mortalité élevée chez mères G3 durant les 4 premiers jours <i>post-partum</i>. Les signes cliniques chez les mères G2 et G4 ont été reliés à une hypoglycémie grave et à des diminutions de la glycémie chez les mères traitées durant la gestation seulement.</p> <p><u>Effets sur la progéniture</u> : Diminution de la glycémie chez la progéniture G3 et G4. Les analyses radiographiques ont confirmé des difformités squelettiques chez 40 % du groupe G2 et chez 100 % des groupes G3 et G4.</p> <p><u>Conclusions</u> : la répaglinide passe dans le lait.</p>

Pendant toute la gestation, la répaglinide n'a pas été tératogène chez les rats et les lapins à des doses 40 fois (rats) et environ 0,8 fois (lapin) la dose maximale recommandée chez l'humain (en mg/m²). Cependant, au cours de certaines études menées sur des rats, la progéniture de rates exposées à des doses élevées de répaglinide durant le dernier trimestre de la grossesse et durant la lactation a développé des malformations squelettiques : raccourcissement, épaissement et courbure de l'humérus durant la période postnatale. Cet effet n'a pas été observé à des doses s'élevant à 2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (en mg/m²) administrées durant toute la gestation ou à des doses plus élevées administrées durant les deux premiers trimestres de la gestation.

Étant donné que les études de reproduction animale ne prédisent pas toujours la réponse chez l'humain, l'utilisation de la répaglinide n'est pas recommandée durant la grossesse.

RÉFÉRENCES

1. Ampudia-Blasco FJ, Heinemann L, Bender R et al. Comparative dose-related time-action profiles of glibenclamide and a new non-sulphonylurea drug, AG-EE 623 ZW, during euglycaemic clamp in healthy subjects. *Diabetologia* 1994; 37: 703-707.
2. Kajosaari L.I., Niemi M, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen P.J., Backman J.T. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 78 (4): 3 88-399.
3. Wolffenbittel BHR, Nijst L, Sels JPJE, Menheere PPCA, Muller PG. Effects of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 113-116.
4. Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Clinical practice guidelines for treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1992;147:697-712.
5. Raskin P, McGill J, Hale P, Khutoryansky N, Santiago, O. Repaglinide/Rosiglitazone Combination Therapy of Type 2 Diabetes. *DIABETES, Abstracts from ADA 61st Scientific Sessions, June 2001, Vol 50, Supp 2*
6. Marbury T, Ruckle JL, Hatorp P et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 67(1): 7-15.
7. Bidstrup TB, Damkier P, Olsen AK, Ekblom M, Karlsson A, Brøsen K. The impact of CYP2C8 polymorphism and grapefruit juice on the pharmacokinetics of repaglinide. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(1):49-57.
8. Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(3):31 1-321.
9. Kalliokoski A, Backman JT, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M. Effects of Gemfibrozil and Atorvastatin on the Pharmacokinetics of Repaglinide in Relation to SLCO1B1 Polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2008;doi: 10.1038/clpt.2008.74.
10. Niemi M, Backman JT, Kajosaari LI et al. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(6):468-478.
11. Niemi M, Leathart JB, Neuvonen M, Backman JT, Daly AK, Neuvonen PJ. Polymorphism in CYP2C8 is associated with reduced plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74(4):380-387.
12. Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C. Identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(38): 35669-35675.

13. Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA et al. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics* 2001; 11(7):597-607.
14. Bahadur N, Leathart JBS, Mutch E et al. CYP2C8 polymorphisms in Caucasians and their relationship with paclitaxel 6 α -hydroxylase activity in human liver microsomes. *Biochemical Pharmacology* 2002; 64(11): 1579-1589.
15. Lecointre, K, Furlan V, Taburet A.M. In vitro effects of tacrolimus on human cytochrome P450. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2002; 455-460
16. Niwa T, Yamamoto S, Saito M, Shiraga T, Takagi A. Effect of Cyclosporine and Tacrolimus on Cytochrome P450 Activities in Human Liver Microsomes. *The Pharmaceutical Society of Japan* 2007; 127(1): 209-216
17. Turk T., Pietruck F., Dolff S., Kriben A., Janseen O.E., Mann K., Philipp T., Heemann U. and Witzke O. Repaglinide in the Management of New-Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation. *American journal of Transplantation* 2006; 6: 842-846
18. Hatorp V. and Thomsen MS. Drug interaction studies with repaglinide on digoxin or theophylline pharmacokinetics and cimetidine on repaglinide pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 40; 184
19. Hatorp V., Hansen Kristian T. and Thomsen M.S. Influence of Drugs Interacting with CYP3A4 on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of the Prandial Glucose Regulator Repaglinide. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43;649
20. Rosenberg M.A., Strange P., Chohen A. Assessment of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between warfarin and repaglinide [abstract]. *Diabetes* 48 suppl. 1:A356, 1999.
21. GlucoNorm® (Repaglinide Tablets) 0.5 mg, 1 mg and 2 mg Product Monograph, Novo Nordisk Canada Inc., Control No. 186886, Date de révision: le 09 septembre 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Mylan-Repaglinide
comprimés de répaglinide, USP
0.5 mg, 1 mg and 2 mg

Antidiabétique oral

Le présent feuillet d'information constitue la troisième et dernière partie de la « monographie » publiée lorsque la mise en marché de Mylan-Repaglinide a été approuvée au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur Mylan-Repaglinide. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou avec votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Mylan-Repaglinide est utilisé:

- Afin de réduire la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie ne peut être contrôlée de façon par le régime alimentaire et l'exercice seuls (monothérapie).
- En combinaison avec la metformine pour réduire la glycémie chez les patients dont la glycémie ne peut pas être contrôlée par le régime alimentaire, l'exercice et la metformine seule.
- En combinaison avec la rosiglitazone chez les patients qui ne peuvent pas prendre de metformine et dont la glycémie ne peut pas être contrôlée par le régime alimentaire, l'exercice et la prise de rosiglitazone ou de Repaglinide seul.

Effets de ce médicament :

Mylan-Repaglinide est un antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète. Il aide votre corps à libérer plus d'insuline lorsque votre glycémie est élevée. Cela contribue à améliorer le contrôle de votre glycémie.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser Mylan-Repaglinide

Ne prenez pas Mylan-Repaglinide si vous:

- savez que vous êtes allergique à la répaglinide ou à tout autre ingrédient de Mylan-Repaglinide;
- souffrez d'acidocétose diabétique (accumulation de cétones dans le sang et l'urine);
- avez le diabète de type 1;
- avez une maladie grave du foie;
- prenez du gemfibrozil (un médicament utilisé pour diminuer les taux élevés de lipides dans le sang).
- traitement par le clopidogrel (un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins)

Ingrédient médicinal:

Répaglinide

Ingrédients non médicinaux : hydroxyanisole butylé, phosphate bibasique de calcium, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, croscarmellose de sodium, oxyde de fer jaune ou oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, méglumine, polacriline-potassium, povidone, laurylsulfate de sodium.

Formes posologiques:

Mylan-Repaglinide est offert dans des flacons de 100 comprimés en trois concentrations :

- 0,5 mg (comprimés blancs)
- 1 mg (comprimés jaunes)
- 2 mg (comprimés pêche)

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'administration des sécrétagogues de l'insuline (médicaments qui stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas) en général a été associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire comparativement au traitement par un régime alimentaire seul ou combiné à l'insuline.

- avez déjà eu une allergie ou une intolérance à un médicament ou à une substance quelconque
- avez déjà eu des problèmes de foie ou de rein
- êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être
- allaitez

- avez plus de 75 ans

Autres mises en garde que vous devez savoir à propos de:

Mylan-répaglinide est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Le traitement avec des sécrétagogues d'insuline (médicaments qui stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas) en général a été associée à plusieurs décès liés de cœur par rapport au traitement avec le régime seul ou régime plus l'insuline.

Mylan-répaglinide peut provoquer sucre dans le sang (hypoglycémie), surtout si vous sautez un repas, l'exercice pendant une longue période, boire de l'alcool ou d'utiliser un autre médicament anti-diabétique avec Mylan-répaglinide.

Vous devriez demander à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre éducateur en diabète quels sont les symptômes de l'hypoglycémie et quoi faire si vous en ressentez. Vous devriez aussi vérifier votre glycémie selon les instructions de votre médecin.

Les signes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre :

- sueurs froides,
- peau pâle et froide,
- maux de tête,
- battements cardiaques rapides,
- nausée ou vomissement,
- difficulté à se concentrer.

Une grave hypoglycémie peut entraîner une perte de conscience, des convulsions, des lésions cérébrales et même la mort.

Votre glycémie peut devenir trop élevée (hyperglycémie) si vous avez de la fièvre, une infection, une opération ou un traumatisme (circonstances stressantes). Dans ce cas, contactez votre médecin car vos médicaments pourraient devoir être ajustés.

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Vigilance et les réactions peuvent être diminués en raison de faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), surtout au début ou après un changement de traitement ou lorsque Mylan-Repaglinide est pas pris régulièrement. Cela peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médecines alternatives.

Interactions médicamenteuses graves

Ne pas utiliser Mylan-répaglinide (repaglinide) et du gemfibrozil (utilisé pour traiter les graisses sanguines élevées).

Ne pas utiliser Mylan-répaglinide (repaglinide) avec le clopidogrel (un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins).

De nombreux médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans le corps, ce qui peut influencer votre dose de Mylan-Repaglinide. Voici la liste des médicaments les plus fréquents qui sont susceptibles d'avoir un effet sur votre traitement avec Mylan-Repaglinide :

- d'autres agents anti-diabétiques (utilisé pour abaisser la glycémie)
- inhibiteurs de la monoamine oxydase (utilisé pour traiter la dépression)
- bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et certaines maladies du cœur);
- les salicylés (p. ex. acide acétylsalicylique);
- l'ocréotide;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés pour soulager la douleur);
- les stéroïdes anabolisants et les corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'anémie et l'inflammation);
- les contraceptifs oraux (utilisés pour prévenir la grossesse);
- les diurétiques thiazidiques (qui favorisent l'élimination de l'eau);

- le danazol (utilisé pour traiter les kystes mammaires et l'endométriose);
- les hormones thyroïdiennes (pour traiter les patients avec de faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes);
- les sympathomimétiques (utilisés pour traiter l'asthme);
- la clarithromycine, le triméthoprim et la rifampicine (des antibiotiques);
- l'itraconazole, le kétoconazole (antifongiques);
- Le gemfibrozil (utilisé pour traiter les taux élevés de lipides dans le sang)
- la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital (utilisés pour traiter les crises épileptiques ou convulsives);
- la cyclosporine (utilisée pour supprimer le système immunitaire)
- Le déférasirox (utilisé pour réduire une surcharge en fer chronique)
- les médicaments sans ordonnance ou en vente libre utilisés, par exemple, pour maîtriser l'appétit ou l'asthme, ou soulager le rhume, la toux, le rhume des foins ou les problèmes de sinus;

L'alcool peut augmenter l'effet de Mylan-répaglinide sur l'abaissement de votre taux de sucre dans le sang et donc altérer votre capacité à se concentrer. Évitez l'alcool pendant que vous prenez Mylan-répaglinide.

Le jus de pamplemousse peut accroître l'effet de Mylan-Repaglinide.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment prendre Mylan-Repaglinide:

Votre médecin vous a prescrit Mylan-Repaglinide en fonction de vos besoins. Suivez rigoureusement ses directives concernant la prise de Mylan-Repaglinide

Dose habituelle

Les comprimés Mylan-Repaglinide doivent être pris avec les repas, habituellement dans les 15 minutes précédant le repas. Toutefois, ils peuvent être pris jusqu'à 30 minutes avant le repas ou juste avant le repas.

Surdosage:

Si vous prenez trop de Mylan-Repaglinide, votre glycémie peut diminuer de façon excessive, provoquant une hypoglycémie. Cette réaction peut se manifester par les symptômes suivants : mal de tête, étourdissements, fatigue, rythme cardiaque accéléré, nervosité, tremblements, nausée et sueurs.

Discutez avec votre professionnel de la façon de traiter l'hypoglycémie santé.

Si vous pensez que vous avez pris trop de Mylan-répaglinide, contactez votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si il n'y a pas de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous avez oublié de prendre une dose de Mylan-Repaglinide, ne la prenez pas. Attendez votre prochain repas pour prendre votre dose habituelle.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de Mylan-répaglinide?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles. Vous pouvez ressentir lors de la prise Mylan-répaglinide. Si vous éprouvez des effets indésirables non mentionnés ici, vous communiquez avec un professionnel de la santé. S'il vous plaît voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Commun

- troubles de la vue
- douleurs abdominales
- nausée
- constipation

Rare

- Fonction anormale du foie
- Démangeaisons
- Vomissements
- Rash
- Hives
- Les résultats des tests sanguins anormaux

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très commun	<p>Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)</p> <p>Les symptômes comprennent: sueur froide, peau pâle et froide, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées et / ou de la difficulté à se concentrer</p>		✓	
Commun	<p>Une glycémie élevée (hyperglycémie)</p> <p>Les symptômes comprennent: miction increased, sentant la peau assoiffée, sec et bouche sèche</p>		✓	
	<p>Maux de tête intense et soudain ou aggravation de maux de tête, des étourdissements, des tremblements, de la fatigue ou de la transpiration accrue</p>			✓
	<p>Diarrhée, constipation, gaz, nausée maux d'estomac ou des douleurs abdominales</p>		✓	
	<p>Perte partielle ou complète soudaine de la vision</p>			✓
Rare	<p>Douleur ou sensation de pression dans la poitrine et/ou essoufflement</p>			✓
	<p>Allergie</p> <p>Les symptômes comprennent: gonflement, difficulté à respirer,</p>			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Effet/Symptôme		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	<p>un rythme cardiaque rapide, étourdissements et la transpiration</p>			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par Mylan-Repaglinide.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

Comment conserver Mylan-Repaglinide

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

On doit conserver Mylan-Repaglinide à température ambiante (15°C à 30°C), à l'abri de l'humidité. Ne conservez pas repaglinide dans des endroits humides comme la pharmacie de la salle de bain. Conservez-le dans son flacon d'origine, le bouchon bien fermé.

N'utilisez pas Mylan-Repaglinide après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à protéger l'environnement.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : Le 17 septembre 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379