

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-REPAGLINIDE

Comprimés de repaglinide USP
0,5 mg, 1 mg et 2 mg

Antidiabétique oral

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de révision :
28 avril 2016

Numéro de contrôle : 187867

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ..	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSE.....	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	21
 PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	 23
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES.....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	27
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	40
 PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS	 42

Pr APO-REPAGLINIDE

Comprimés de repaglinide USP

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Tableau 1 – SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg	Phosphate dicalcique dihydraté, polacriline potassique, méglumine, poloxamère, stéarate de magnésium, silice colloïdale, oxyde de fer jaune (1 mg) et oxyde de fer rouge – teinte rouge (2 mg).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-REPAGLINIDE est indiqué :

- en appoint au régime alimentaire et à l'exercice pour abaisser la glycémie dans le diabète de type 2, lorsque régime alimentaire et exercice ne suffisent pas à maîtriser l'hyperglycémie.
- en association avec la metformine pour abaisser la glycémie lorsque régime alimentaire, exercice et metformine en monothérapie ne suffisent pas à maîtriser l'hyperglycémie.
- en association avec la rosiglitazone lorsque la metformine est non tolérée ou contre-indiquée, lorsque le diabète n'est pas maîtrisé adéquatement par le régime alimentaire, l'exercice et la prise de rosiglitazone ou de repaglinide en monothérapie.

Gériatrie (> 65 ans) : Il est recommandé de faire preuve de vigilance et de prudence dans le cas des patients âgés de 65 à 75 ans présentant des troubles rénaux ou hépatiques ou d'autres affections médicales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

APO-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) : L'innocuité et l'efficacité du repaglinide n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. L'utilisation d'APO-REPAGLINIDE n'est pas recommandée chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

APO-REPAGLINIDE est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir la liste complète à la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**);
- acidocétose diabétique, avec ou sans coma;
- diabète de type 1;
- maladie hépatique grave;
- prise de gemfibrozil (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- prise de clopidogrel (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

APO-REPAGLINIDE est un régulateur prandial du glucose efficace, qui doit être pris avant les repas (2, 3 ou 4 fois par jour). Par conséquent, si un repas est sauté ou retardé, il faudra sauter ou retarder également la prise d'APO-REPAGLINIDE.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section **TOXICOLOGIE**.

Appareil cardiovasculaire

Les sécrétagogues de l'insuline, de manière générale, ont été associés à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, par rapport au traitement par régime alimentaire seul ou associé à l'insuline. Lors des essais cliniques contrôlés comparant le repaglinide au glyburide et à d'autres sulfonylurées, le repaglinide n'était pas associé à une augmentation de la mortalité. L'incidence totale des événements cardiovasculaires graves, y compris la mort, était de 4,2 pour 100 années-patients.

Lors des essais cliniques, l'incidence d'évènement cardiovasculaire grave associée au repaglinide était plus élevée que celle associée au glyburide, mais moins élevée que celle du glipizide (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES**).

Endocrinologie et métabolisme

Hypoglycémie : APO-REPAGLINIDE peut provoquer une hypoglycémie. Pour éviter les épisodes d'hypoglycémie, il importe de bien choisir les patients, de bien choisir la posologie et de bien informer les patients.

L'insuffisance hépatique peut augmenter le taux sérique de repaglinide et diminuer la gluconéogenèse, ce qui dans les deux cas augmente le risque d'hypoglycémie grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie/voies biliaires/pancréas**). APO-REPAGLINIDE est contre-indiqué en présence de maladie hépatique grave (voir **CONTRE-**

INDICATIONS).

L'âge avancé, la faiblesse, la malnutrition, ainsi que l'insuffisance surrénale, pituitaire ou hépatique accentuent la baisse de glycémie associée aux hypoglycémiant.

L'hypoglycémie peut être difficile à déceler en présence d'âge avancé ou de prise de bêta-bloquant.

Le risque d'hypoglycémie augmente si l'apport calorique est insuffisant ou quand des repas sont sautés. APO-REPAGLINIDE étant pris avant les repas, les patients peuvent adapter leur traitement aux variations de leur horaire, réduisant ainsi le risque d'hypoglycémie quand un repas est sauté (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le risque d'hypoglycémie augmente également après des exercices intenses ou prolongés, après avoir consommé de l'alcool et si l'on prend plus d'un hypoglycémiant.

Débalancement du diabète : Un débalancement du diabète peut survenir lorsqu'un patient stabilisé avec APO-REPAGLINIDE est exposé à un stress tel que fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale. Il faudra parfois interrompre temporairement APO-REPAGLINIDE et administrer de l'insuline.

Foie/voies biliaires/pancréas

En présence d'insuffisance hépatique, une posologie donnée produira une exposition plus importante au repaglinide que lorsque le bilan hépatique est normal. Il faut user de prudence avec APO-REPAGLINIDE en présence d'insuffisance hépatique. Il faut espacer les ajustements posologiques pour bien évaluer la réponse au traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Endocrinologie et métabolisme et Surveillance et épreuves de laboratoire, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**). APO-REPAGLINIDE est contre-indiqué en présence de maladie hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Système nerveux

L'hypoglycémie grave, accompagnée de coma, de convulsions ou d'autres perturbations neurologiques, survient rarement, mais elle constitue un cas d'urgence nécessitant une hospitalisation immédiate. En cas de coma hypoglycémique soupçonné ou confirmé, il faut rapidement injecter une solution de glucose intraveineuse, suivie d'une perfusion continue, conformément aux normes reconnues de pratique médicale.

Reins

Insuffisance rénale

Il n'est généralement pas nécessaire de réduire la posologie de départ d'APO-REPAGLINIDE en présence d'insuffisance rénale. Toutefois, il faut user de prudence en augmentant la posologie d'APO-REPAGLINIDE lorsque le diabète de type 2 est associé à un dysfonctionnement rénal ou à une insuffisance rénale sous dialyse (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Considérations préopératoires

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Endocrinologie et métabolisme, Débalancement du diabète.**

Populations particulières

Grossesse : APO-REPAGLINIDE n'est pas recommandé durant la grossesse. L'innocuité du repaglinide durant la grossesse n'est pas établie (voir **TOXICOLOGIE**).

Allaitement : L'innocuité du repaglinide durant l'allaitement n'est pas établie. Lors d'études de reproduction chez le rat, on a décelé du repaglinide dans le lait des rates et observé une baisse de la glycémie chez les rejetons. On ignore si le repaglinide est excrété dans le lait humain. APO-REPAGLINIDE n'est pas recommandé durant l'allaitement, en raison du risque potentiel d'hypoglycémie pour le nourrisson (voir **TOXICOLOGIE**).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'administration d'APO-REPAGLINIDE n'est pas recommandée en pédiatrie, l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ayant pas été établies dans ce contexte. Aucune étude n'a été effectuée sur le repaglinide chez l'enfant.

Gériatrie (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est requis en gériatrie. Les études cliniques sur le repaglinide d'au moins 24 semaines comprenaient 415 personnes de plus de 65 ans. Lors d'essais comparatifs d'un an, on n'observait aucune différence liée à l'âge dans l'efficacité ou l'incidence d'évènement indésirable, sauf une augmentation des évènements cardiovasculaires reliés à l'âge, observée tant sous repaglinide qu'avec les médicaments de comparaison. On n'observait, chez les patients âgés, aucune augmentation de fréquence ou de gravité de l'hypoglycémie. Les autres rapports d'expérience clinique ne font état d'aucune différence de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes, mais on ne peut exclure une sensibilité accrue de certaines personnes âgées au repaglinide, particulièrement chez celles ayant des problèmes rénaux, hépatiques ou autres (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

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

Insuffisance hépatique : Il faut user de prudence avec APO-REPAGLINIDE en présence d'insuffisance hépatique. APO-REPAGLINIDE est contre-indiqué en présence de maladie hépatique grave (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie/voies biliaires/pancréas** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

Insuffisance rénale : Il faut user de prudence en ajustant la posologie d'APO-REPAGLINIDE chez les patients atteints de diabète de type 2 associé à un dysfonctionnement rénal ou à une insuffisance rénale sous dialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Reins** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

En plus de l'autosurveillance du glucose sanguin ou urinaire par le patient, le médecin doit surveiller la glycémie afin d'établir la plus faible posologie efficace. La surveillance périodique permet de déceler tout échec primaire (baisse insuffisante de la glycémie sous posologie maximale recommandée) ou secondaire (déséquilibre du diabète après une période de maîtrise adéquate).

Il faut envisager une surveillance plus étroite en cas de risque accru d'hypoglycémie ou de déséquilibre du diabète (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Endocrinologie et métabolisme**). Le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) est utile dans le suivi de la réponse à long terme.

En présence de dysfonctionnement hépatique, il convient d'évaluer le bilan hépatique avant le traitement et périodiquement par la suite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie/voies biliaires/pancréas**).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Généralités

L'évènement indésirable le plus fréquent est l'hypoglycémie. Quel que soit le traitement du diabète, la fréquence de cet évènement indésirable dépend de facteurs individuels tels que : habitudes alimentaires, posologie du médicament, exercice et présence de stressseurs.

Lors des essais comparatifs d'un an, l'incidence de chaque évènement indésirable ne dépassait pas 1 %, à l'exception des douleurs thoraciques (1,8 %) et de l'angine (1,8 %). L'incidence générale des autres évènements cardiovasculaires (hypertension, anomalies de l'ECG, infarctus du myocarde, arythmies et palpitations) était ≤ 1 % et était similaire sous repaglinide et sous médicament de comparaison.

Lors des essais cliniques comparatifs, l'incidence de l'ensemble des évènements cardiovasculaires graves, dont l'ischémie, était légèrement plus élevée sous repaglinide (4 %) que sous sulfonurée (3 %). Lors des essais contrôlés d'un an, le repaglinide n'était pas associé à un taux de mortalité plus élevé que celui observé avec les autres hypoglycémisants oraux.

Réactions indésirables du médicament rapportées au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans un contexte très particulier, les taux d'effets indésirables observés au cours de ces essais peuvent ne pas être identiques à ceux observés en pratique, et ne devraient pas être comparés à ceux obtenus durant des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Le repaglinide a été administré à environ 2931 patients dans le monde durant les essais cliniques. Environ 1500 diabétiques de type 2 ont été traités au moins 3 mois, 1000 au moins 6 mois et

800 au moins un an. La plupart des patients (1228) étaient inscrits à l'un des 5 essais comparatifs d'un an; ils prenaient entre 0,5 et 4 mg de repaglinide trois fois par jour, à l'heure des repas. Les médicaments de comparaison de ces essais d'un an étaient des sulfonylurées (SU) à prise orale.

Le repaglinide était bien toléré durant les essais cliniques; l'analyse des événements indésirables n'a démontré aucun lien entre la posologie et la fréquence des événements. Sur un an, les profils d'événements indésirables sous repaglinide et sous SU étaient généralement comparables. Le taux d'abandon par suite d'événement indésirable était de 13 % sous repaglinide et de 14 % sous SU. Les événements indésirables ayant le plus souvent motivé un abandon étaient l'hyperglycémie, l'hypoglycémie et divers symptômes associés. On a signalé une hypoglycémie légère ou modérée chez 16 % des patients sous repaglinide et 20 % des patients sous SU.

Le tableau ci-dessous énumère les événements indésirables fréquemment signalés sous repaglinide par rapport au placebo (lors des essais de moins de 6 mois) et au glyburide, au gliclazide ou au glipizide lors des essais d'un an. Le profil d'événements indésirables du repaglinide était en grande partie comparable à celui des sulfonylurées (SU).

Tableau 2 – RÉACTIONS INDÉSIRABLES SOUS REPAGLINIDE, FRÉQUENCE \geq 1 %, LIEN POSSIBLE OU PROBABLE AVEC LE MÉDICAMENT

ÉVÈNEMENT	Repaglinide n = 1228	SU n = 597	Repaglinide n = 352	Placebo n = 108
	Études contrôlées par traitement actif		Études contrôlées par placebo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles oculaires				
Trouble visuel	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 digestifs				
Diarrhée	11 (< 1,0)	7 (1,2)	6 (1,7)	-*
Constipation	7 (< 1,0)	6 (1,0)	4 (1,1)	-*
Douleur abdominale	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)	-*	-*

ÉVÈNEMENT	Repaglinide n = 1228	SU n = 597	Repaglinide n = 352	Placebo n = 108
	Études contrôlées par traitement actif		Études contrôlées par placebo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	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 évènement signalé

Réactions indésirables peu fréquentes au cours des essais cliniques (< 1 %)

Troubles cardiovasculaires

Lors des essais comparatifs d'un an, l'incidence de chaque évènement cardiovasculaire probablement ou possiblement lié au médicament étudié était inférieure à 1 %.

L'incidence de l'ensemble des évènements cardiovasculaires graves (que l'évènement soit probablement ou possiblement lié au médicament ou non), dont l'ischémie, était légèrement plus élevée sous repaglinide (4 %) que sous sulfonyleurée (3 %) lors des essais cliniques comparatifs. Dans les essais contrôlés d'un an, le repaglinide n'était pas associé à un taux de mortalité plus élevé que celui observé avec les autres hypoglycémisants oraux.

Tableau 3 – Résumé des évènements cardiovasculaires (CV) graves (% des patients)

	Repaglinide	SU*
Nombre total de patients	1228	498
Évènements CV graves	4 %	3 %
Évènements cardiaques ischémiques	2 %	2 %
Décès dus aux évènements	0,5 %	0,4 %

* glyburide et glipizide

Troubles oculaires : Très rares troubles visuels

De tels troubles ont été signalés très rarement sous repaglinide en début de traitement, lors des essais cliniques. Aucun des cas n'a motivé l'abandon du repaglinide.

Troubles digestifs : Vomissements**Troubles hépatobiliaires :** Dysfonctionnement hépatique grave

On a signalé de très rares cas de dysfonctionnement hépatique grave. Cependant, d'autres facteurs étaient en cause, et on n'a pu établir de relation causale avec le repaglinide.

Troubles du système immunitaire : Allergie

On a rapporté de très rares cas de réaction d'hypersensibilité généralisée ou de réaction immunologique telle que vascularite.

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

Anomalies aux épreuves hématologiques et biochimiques : Parmi les événements indésirables peu fréquents lors des essais cliniques (dont les événements non considérés comme probablement ou possiblement liés au médicament), on a signalé : augmentation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, thrombocytopénie et leucopénie.

On a signalé des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques sous repaglinide, légers et transitoires pour la plupart, et ne motivant généralement pas l'abandon du traitement.

Évènements indésirables observés en pharmacovigilance

Troubles oculaires : troubles visuels

Troubles digestifs : douleur abdominale, diarrhée, vomissements, constipation, nausées

Troubles hépatobiliaires : dysfonction hépatique, augmentation des enzymes hépatiques

Troubles immunitaires : très rares cas d'allergie et de réactions anaphylactiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie, coma hypoglycémique, inconscience hypoglycémique

Des cas d'hypoglycémie grave ont été signalés lors d'usage concomitant de repaglinide et de gemfibrozil. L'administration concomitante de gemfibrozil et de repaglinide 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'administration concomitante de gemfibrozil et de repaglinide est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions avec des médicaments**).

L'administration concomitante de clopidogrel et de repaglinide est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions avec des médicaments**).

Généralités

Les études d'interactions médicamenteuses menées auprès de volontaires sains ont montré que le repaglinide n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique à l'équilibre de la digoxine, de la théophylline et de la warfarine. Aucun ajustement posologique de ces composés n'est donc requis lors de la coadministration avec le repaglinide. L'administration concomitante de cimétidine, de nifédipine, d'œstrogènes ou de simvastatine ne modifiait pas de façon significative l'absorption et le sort du repaglinide.

Les médicaments suivants, associés au repaglinide, ont fait l'objet d'études auprès de volontaires sains.

Interactions avec des médicaments

La liste de médicaments du tableau suivant est établie à partir de signalements de cas, d'études cliniques ou du risque potentiel d'interaction grave (médicaments contre-indiqués).

Tableau 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Classe de médicament	Réf	Évènement	Commentaire clinique
Clopidogrel	EC	300 mg de clopidogrel ↑ SSC x 5,1 ↑ C _{max} x 2,5 75 mg de clopidogrel ↑ SSC x 3,9 ↑ C _{max} x 2,0	La coadministration de clopidogrel (300 mg le jour 1, puis 75 mg par jour pendant deux jours consécutifs), un inhibiteur du CYP2C8, et de repaglinide (une dose unique de 0,25 mg le jour 1 et le jour 3) à des volontaires sains a multiplié l'exposition générale au repaglinide (SSC _{0-∞}) par 5,1 et 3,9 et la C _{max} par 2,5 et 2,0, respectivement. La demi-vie d'élimination du repaglinide a augmenté, passant de 1,6 heure à 2,3 heures (300 mg de clopidogrel) et à 2,0 heures (75 mg de clopidogrel), d'où une diminution considérable des valeurs de la glycémie. Chez les sujets présentant le polymorphisme CYP2C8*1/*4, la coadministration a

Classe de médicament	Réf	Évènement	Commentaire clinique
			multiplié la $SSC_{0-\infty}$ du repaglinide par 8,8 et 7,4. L'administration concomitante du repaglinide et du clopidogrel est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Gemfibrozil	EC	↑ SSC x 8,1 ↑ C_{max} x 2,4	La coadministration de gemfibrozil (600 mg), inhibiteur du CYP2C8 et du OATP1B1, et d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide (après 3 jours sous 600 mg de gemfibrozil b.i.d.) multipliait par 8,1 la SSC du repaglinide et allongeait sa demi-vie (qui passait de 1,3 h à 3,7 h). L'administration concomitante de gemfibrozil et de repaglinide est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).
Gemfibrozil et itraconazole	EC	↑ SSC x 19	La coadministration de gemfibrozil, d'itraconazole et de repaglinide multipliait par 19 la SSC du repaglinide et allongeait sa demi-vie (qui passait de 1,3 h à 6,1 h). La concentration plasmatique de repaglinide à 7 h était multipliée par 28,6 sous gemfibrozil, et par 70,4 sous gemfibrozil et itraconazole.
IECA	T	Peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du repaglinide	Il faut surveiller l'apparition d'hypoglycémie.
Stéroïdes anabolisants	T	Peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du repaglinide	Il faut surveiller l'apparition d'hypoglycémie. Avec ces médicaments ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Bêta-bloquants	T	Peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du repaglinide. Les bêta-bloquants peuvent également masquer les symptômes d'hypoglycémie.	Il faut surveiller l'apparition d'hypoglycémie. Avec ces médicaments, ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Clarithromycine	EC	↑ SSC x 1,4 ↑ C_{max} x 1,7	La coadministration de 250 mg de clarithromycine, puissant inhibiteur du CYP3A4, et d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide (après 4 jours sous 250 mg b.i.d. de clarithromycine) augmentait de 40 % la

Classe de médicament	Réf	Évènement	Commentaire clinique
			SSC et de 67 % la C_{max} du repaglinide. La SSC passait de 5,3 ng/ml*h à 7,5 ng/ml*h, et la C_{max} , de 4,4 ng/ml à 7,3 ng/ml.
Corticoïdes	T	Peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et augmenter la glycémie.	Il faut surveiller l'apparition d'hyperglycémie. Avec ces médicaments ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Cyclosporine	EC	↑ SSC x 2,5 ↑ C_{max} x 1,8	La coadministration de cyclosporine, inhibiteur du CYP3A4 et puissant inhibiteur de l'OATP1B1, augmentait de 175 % le pic sérique moyen du repaglinide (0,25 mg), et de 244 % la SSC, par rapport aux valeurs observées sous placebo.
Danazol	T	Peut réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et augmenter la glycémie.	Il faut surveiller l'apparition d'hyperglycémie. Avec ces médicaments ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Déférasirox	EC	↑ SSC x 2,3 ↑ C_{max} x 0,62	La coadministration de déférasirox (30 mg/kg/jour pendant 4 jours) et de repaglinide (dose unique de 0,5 mg) à des volontaires sains a multiplié par 2,3 l'exposition générale (SSC) au repaglinide, augmenté de 62 % la C_{max} 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	↑ SSC x 1,4	La coadministration d'itraconazole, inhibiteur du CYP3A4, et d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide (après 3 jours sous itraconazole : 200 mg au départ puis 100 mg b.i.d.) multipliait par 1,4 la SSC du repaglinide.

Classe de médicament	Réf	Évènement	Commentaire clinique
Kétoconazole	EC	↑ SSC x 1,2 ↑ C _{max} x 1,2	La coadministration de 200 mg de kétoconazole, puissant inhibiteur compétitif du CYP3A4, et d'une dose unique de 2 mg de repaglinide à des volontaires sains (après 4 jours sous 200 mg/jour de kétoconazole) augmentait de 15 % la SSC et de 16 % la C _{max} du repaglinide. La C _{max} passait de 20,2 ng/ml à 23,5 ng/ml et la SSC de 38,9 ng/ml*h à 44,9 ng/ml*h.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	T	Peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du repaglinide.	Il faut surveiller l'apparition d'hypoglycémie. Avec ces médicaments, ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Octréotide	T	Peut augmenter l'effet hypoglycémiant du repaglinide	Il faut surveiller l'apparition d'hypoglycémie. Avec ces médicaments ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/lévonorgestrel)	EC		Un essai pharmacocinétique mené auprès de volontaires sains a démontré que la coadministration de contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/lévonorgestrel) ne modifiait pas la biodisponibilité totale du repaglinide de façon cliniquement pertinente, bien que le pic de repaglinide ait été atteint plus tôt. De même, le repaglinide n'avait aucun effet cliniquement pertinent sur la biodisponibilité du lévonorgestrel, mais on ne peut exclure des effets sur la biodisponibilité de l'éthinyloestradiol.
Autres hypoglycémiants	T	Peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du repaglinide	Il faut surveiller l'apparition d'hypoglycémie.
Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital	T	Peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et augmenter la glycémie	Il faut surveiller l'apparition d'hyperglycémie. Avec ces médicaments ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.

Classe de médicament	Réf	Évènement	Commentaire clinique
Rifampicine	EC	<p><u>Coadministration :</u> ↓ SSC de 32 % à 48 % ↓ C_{max} de 26 % à 17 %</p> <p><u>Repaglinide seul, après 6 jours sous rifampicine :</u> ↓ SSC de 80 % ↓ C_{max} de 79 %</p>	<p>La coadministration de 600 mg de rifampicine et d'une dose unique de 4 mg de repaglinide (après 6 jours sous 600 mg/jour de rifampicine) diminuait de 32 % la SSC et de 26 % la C_{max}. La C_{max} passait de 40,4 ng/ml à 29,7 ng/ml, et la SSC de 56,8 ng/ml*h à 38,7 ng/ml*h.</p> <p>Dans une autre étude, la coadministration de 600 mg de rifampicine et d'une dose unique de 4 mg de repaglinide (après 6 jours sous 600 mg/jour de rifampicine) diminuait de 48 % la SSC et de 17 % la C_{max} du repaglinide. La SSC passait de 54 ng/ml*h à 28 ng/ml*h, et la C_{max}, de 35 ng/ml à 29 ng/ml. L'administration de repaglinide seul, après 7 jours sous 600 mg/jour de rifampicine, réduisait de 80 % la SSC du repaglinide et de 79 % la C_{max}. La SSC passait 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	Peuvent augmenter l'effet hypoglycémiant du repaglinide	Il faut surveiller l'apparition d'hypoglycémie. Avec ces médicaments ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Sympathomimétiques	T	Peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et augmenter la glycémie	Il faut surveiller l'apparition d'hyperglycémie. Avec ces médicaments ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Diurétiques thiazidiques	T	Peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et augmenter la glycémie	Il faut surveiller l'apparition d'hyperglycémie. Avec ces médicaments ou lorsqu'on les cesse, la glycémie des patients sous repaglinide doit être surveillée, car la maîtrise du diabète pourrait être compromise.
Hormones thyroïdiennes	T	Peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et augmenter la glycémie	Il faut surveiller l'apparition d'hyperglycémie.

Classe de médicament	Réf	Évènement	Commentaire clinique
Triméthoprim	EC	↑ SSC x 1,6 ↑ C _{max} x 1,4	La coadministration de 160 mg de triméthoprim et d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide (après 2 jours sous 160 mg b.i.d. de triméthoprim, suivis d'un jour sous 160 mg/jour) augmentait de 61 % la SSC et de 41 % la C _{max} du repaglinide. La SSC passait 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 triméthoprim et de repaglinide est à éviter.

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

Interactions avec des aliments

Le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration plasmatique de repaglinide. Dans une étude où des volontaires sains buvaient du jus de pamplemousse 2 heures avant de prendre du repaglinide, on observait une augmentation de la SSC du repaglinide de 13 %. Aucune autre interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions avec des plantes médicinales

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

Interactions avec des épreuves de laboratoire

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

Interactions avec des habitudes de vie

L'alcool peut intensifier l'effet hypoglycémiant du repaglinide et le prolonger. L'hypoglycémie peut réduire la capacité du patient à se concentrer et à réagir, ce qui pose un risque là où ces capacités sont particulièrement importantes (conduite automobile, utilisation de machines).

Il faut aviser les patients de prendre des précautions afin d'éviter une crise d'hypoglycémie en conduisant, particulièrement en cas de difficulté à reconnaître les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie et en cas d'hypoglycémie fréquente. Dans ce type de contexte, il faudrait réévaluer l'aptitude du patient à la conduite automobile.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il n'existe aucun schéma posologique fixe d'APO-REPAGLINIDE dans le diabète de type 2.

En général, APO-REPAGLINIDE est pris 15 minutes avant le repas, mais on peut aussi le prendre juste avant de manger ou jusqu'à 30 minutes avant. Les patients qui sautent un repas (ou prennent un repas de plus) doivent être avisés de sauter (ou d'ajouter) également une dose d'APO-REPAGLINIDE.

On peut administrer APO-REPAGLINIDE temporairement, lors de perte transitoire de maîtrise du diabète, chez un patient répondant habituellement bien à son régime alimentaire.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie de départ

Patients n'ayant jamais pris d'hypoglycémiant ou dont le taux d'HbA_{1c} est < 8 % : 0,5 mg avant les repas.

Patients prenant déjà des hypoglycémiantes ou dont le taux d'HbA_{1c} est ≥ 8 % : 1 ou 2 mg avant les repas.

Remplacement d'un autre traitement

Si APO-REPAGLINIDE remplace un autre hypoglycémiant oral, on peut administrer la première dose le lendemain de la dernière dose de l'ancien médicament. Il faut alors surveiller de près l'apparition possible d'hypoglycémie, par suite de chevauchement des effets pharmacologiques. Si APO-REPAGLINIDE remplace une sulfonylurée à longue demi-vie (p. ex. : chlorpropamide), la surveillance étroite pourrait durer une semaine ou plus.

Ajustement posologique

Les ajustements posologiques sont fonction de la réponse glycémique, évaluée habituellement par la glycémie à jeun. La dose préprandiale doit être doublée jusqu'à concurrence de 4 mg ou obtention d'une réponse glycémique satisfaisante. Il faut espacer les ajustements posologiques d'au moins une semaine, afin de pouvoir évaluer la réaction.

Traitement d'entretien

L'éventail posologique recommandé va de 0,5 mg à 4,0 mg, avec les repas. APO-REPAGLINIDE permet une posologie flexible : il peut être pris avant les repas 2, 3 ou 4 fois par jour, en fonction de l'horaire variable des repas du patient. La dose maximale recommandée est de 16 mg/jour.

On devrait surveiller l'efficacité à long terme du traitement en évaluant le taux d'HbA_{1c} tous les 3 mois. Le non-respect de la posologie risque de provoquer hypoglycémie ou hyperglycémie. Les patients qui ne respectent pas leur régime alimentaire ou la posologie de leur traitement médicamenteux présentent un risque accru de réponse inadéquate, notamment d'hypoglycémie.

Chez les patients sous maîtrise glycémique serrée, le fait de sauter un repas pose moins de risque d'hypoglycémie avec repaglinide qu'avec un hypoglycémiant à demi-vie plus longue.

Traitement d'association

Si le repaglinide seul ne maîtrise pas adéquatement la glycémie, on peut lui ajouter la metformine ou la rosiglitazone. De même, si la metformine ou la rosiglitazone en monothérapie ne maîtrisent pas adéquatement la glycémie, on peut ajouter le repaglinide. La posologie de départ et les ajustements posologiques du repaglinide en traitement d'association sont les mêmes qu'en monothérapie. La posologie de chaque médicament doit être soigneusement ajustée pour déterminer la posologie minimale procurant l'effet

pharmacologique désiré, faute de quoi la fréquence des épisodes d'hypoglycémie pourrait augmenter. Il faut surveiller adéquatement la glycémie à jeun (GJ) et l'HbA_{1c} pour s'assurer que le patient ne reçoit pas trop de médicament ni ne présente de 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. Il ne faut pas doubler la dose.

SURDOSE

Au cours d'un essai clinique, des patients ont reçu durant 14 jours des doses croissantes de repaglinide ≤ 80 mg/jour. On signalait peu d'effets indésirables outre ceux reliés à la diminution de la glycémie, effet pharmacodynamique attendu. On ne notait aucune hypoglycémie reliée à ces posologies élevées lorsqu'un repas était pris en même temps.

L'hypoglycémie sans perte de conscience ni signes neurologiques doit être traitée énergiquement au moyen de glucose par voie orale; il faut également ajuster la posologie du médicament ou le régime alimentaire. On doit surveiller étroitement le patient jusqu'à ce que le médecin soit persuadé que tout danger est écarté, soit au moins 24 à 48 heures, puisque l'hypoglycémie pourrait réapparaître après une récupération clinique apparente. Rien n'indique qu'on puisse épurer le repaglinide par hémodialyse.

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

APO-REPAGLINIDE est un hypoglycémiant oral destiné au traitement du diabète de type 2. Le repaglinide est un sécrétagogue de l'insuline à courte durée d'action, qui diminue la glycémie (telle que mesurée par l'HbA_{1c} et la glycémie à jeun) et réduit efficacement le pic glycémique postprandial. Le repaglinide abaisse la glycémie en stimulant la libération d'insuline par le pancréas. Cette action repose sur le fonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans. La libération d'insuline liée au médicament est glucodépendante; elle diminue lorsque la glycémie s'abaisse.

Le repaglinide diffère chimiquement des sulfonylurées (également sécrétagogues de l'insuline) utilisées dans le traitement du diabète de type 2.

Le repaglinide bloque les canaux potassiques, dépendant de l'ATP, de la membrane de la cellule bêta, en se fixant à des sites bien identifiés. Ce blocage des canaux potassiques dépolarise la cellule bêta, déclenchant l'ouverture des canaux calciques. L'augmentation de l'influx d'ions calcium induit la sécrétion d'insuline. L'effet du repaglinide sur les canaux ioniques est fortement spécifique aux îlots de Langerhans, son affinité pour le cœur et le muscle squelettique

étant faible.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration orale, le repaglinide est rapidement et complètement absorbé à partir du tube digestif. Après administration de doses orales uniques ou multiples à des volontaires sains ou à des patients, le pic sérique (C_{max}) est atteint en moins d'une heure (T_{max}). Le repaglinide est rapidement éliminé du sang, sa demi-vie étant d'environ 1 heure. Sa biodisponibilité moyenne absolue est de 56 %. Lorsque le repaglinide est administré avec des aliments, le T_{max} moyen ne change pas, mais la C_{max} et la SSC (surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) moyennes diminuent, respectivement, de 20 % et de 12,4 %.

Distribution : Après administration intraveineuse (IV) à des volontaires sains, le volume de distribution à l'équilibre (V_{eq}) était d'environ 31 litres et la clairance corporelle totale (CL), de 38 litres/heure. La liaison aux protéines et à l'albumine sérique humaine dépassait 98 %.

Biotransformation : Après administration orale ou IV, le repaglinide subit une biotransformation complète, par oxydation et par conjugaison directe avec l'acide glucuronique. Les dérivés principaux sont un acide dicarboxylique oxydé (M_2), une amine aromatique (M_1) et un acyl-glucuronide (M_7). On a démontré que les cytochromes P-450, notamment le 2C8 et le 3A4, interviennent dans la N-désalkylation du repaglinide en M_2 et dans l'oxydation subséquente en M_1 . Ses dérivés ne contribuent pas à l'effet hypoglycémiant du repaglinide.

Élimination : Dans les 96 heures après administration d'une dose orale unique de repaglinide marqué au C^{14} , environ 90 % du produit radiomarqué était récupéré dans les fèces et 8 %, dans l'urine. Seulement 0,1 % de la dose était éliminé dans l'urine sous forme de molécule mère. Le dérivé principal (M_2) représentait 60 % de la dose administrée. On retrouvait moins de 2 % de molécule mère dans les fèces.

Paramètres pharmacocinétiques : Les données indiquent que le repaglinide ne s'accumule pas dans le sérum. On a démontré la linéarité pharmacocinétique du repaglinide entre 0,5 mg et 4 mg.

Le tableau suivant résume les paramètres pharmacocinétiques du repaglinide, lors d'une étude croisée à dose unique chez des volontaires sains et lors d'une étude de proportionnalité des doses à groupes parallèles et à doses multiples (0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg) dans le diabète de type 2.

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques du repaglinide

PARAMÈTRE	Cas de diabète de type 2 ^a
SSC_{0-24 h} (ng/ml*h)	Moyenne (ET)
0,5 mg	68,9 (154,4)
1,0 mg	125,8 (129,8)
2,0 mg	152,4 (89,6)
4,0 mg	447,4 (211,3)
Cmax_{0-5 h} (ng/ml)	Moyenne (ET)
0,5 mg	9,8 (10,2)
1,0 mg	18,3 (9,1)
2,0 mg	26,0 (13,0)
4,0 mg	65,8 (30,1)
Tmax_{0-5 h} (h)	Moyennes (fourchette des ET)
0,5 à 4 mg	1,0 à 1,4 (0,3 à 0,5)
T_{1/2} (h)	Moyennes (fourchette des ET)
0,5 à 4 mg	1,0 à 1,4 (0,4 à 8,0)
CL après adm. i.v. (l/h)	38 (16)
V _{eq} après adm. i.v. (l)	31 (12)
Biodisp. absolue (%)	56 (9)

a : administré trois fois par jour avant un repas

CL = clairance corporelle totale

V_{eq} = volume de distribution à l'équilibre

Biodisp. absolue = biodisponibilité absolue

Variation : Après administration de doses multiples de repaglinide à des patients (0,25 mg à 4 mg avec chaque repas), la variation intra-individuelle et interindividuelle (coefficient de variation) de la SSC atteignait, respectivement, 36 % et 69 %.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Des volontaires sains ont reçu 2 mg de repaglinide avant un repas, à trois reprises. On n'observait aucune différence pharmacocinétique significative du repaglinide entre un groupe de patients de moins de 65 ans et un groupe de même taille de patients de 65 ans et plus.

Sexe : Une comparaison pharmacocinétique entre sujets des deux sexes a démontré que la SSC était de 15 % à 70 % supérieure chez les femmes atteintes de diabète de type 2, dans la fourchette posologique de 0,5 mg à 4 mg. Cette différence n'affectait ni la fréquence des épisodes d'hypoglycémie (hommes : 16 %; femmes : 17 %) ni celle d'autres effets indésirables. Aucun ajustement posologique en fonction du sexe n'est indiqué; la posologie doit être individualisée afin d'optimiser la réponse clinique.

Race : Aucune étude pharmacocinétique n'a évalué les effets reliés à la race, mais dans une étude d'un an sur le diabète de type 2 menée aux États-Unis, l'effet hypoglycémiant était comparable entre Caucasiens (n = 297) et Afro-Américains (n = 33). Dans une étude dose-effet menée aux États-Unis, on ne constatait aucune différence d'exposition (SSC) entre Caucasiens (n = 74) et Latino-Américains (n = 33).

Insuffisance hépatique : Une étude ouverte à dose unique a été menée chez 12 volontaires sains et 12 patients atteints de maladie hépatique chronique (MHC), classés selon la clairance de la caféine. Les patients à dysfonctionnement hépatique modéré ou grave présentaient une concentration sérique plus élevée et plus durable du repaglinide total et du repaglinide non lié, par rapport aux volontaires sains (SSC_{sains} : 91,6 ng/ml*h; SSC_{patients MHC} : 368,9 ng/ml*h; C_{max} sains : 46,7 ng/ml; C_{max} patients MHC : 105,4 ng/ml). La SSC et la clairance de la caféine étaient statistiquement corrélées. Aucune différence de profil glycémique n'était observée entre les groupes de patients. À posologie égale, les patients présentant un dysfonctionnement hépatique peuvent être exposés à une concentration plus élevée de repaglinide et de ses métabolites que les patients au bilan hépatique normal.

Insuffisance rénale : On a évalué la pharmacocinétique du repaglinide, en présence d'insuffisance rénale de degré variable, après dose unique et à l'état d'équilibre. Le repaglinide était bien toléré dans tous les groupes. La SSC et la C_{max}, après doses multiples de 2 mg de repaglinide, étaient plus élevées dans trois groupes de patients atteints d'insuffisance rénale (SSC_{insuffisance légère/modérée} : 90,8 ng/ml*h; SSC_{insuffisance rénale grave} : 137,7 ng/ml*h; SSC_{bilan rénal normal} : 29,1 ng/ml*h; C_{max}, insuffisance rénale légère/modérée : 46,7 ng/ml; C_{max}, insuffisance rénale grave : 44,0 ng/ml; C_{max}, bilan rénal normal : 20,6 ng/ml). La SSC du repaglinide n'est que faiblement corrélée à la clairance de la créatinine.

Polymorphisme génétique : Chez des sujets sains, le polymorphisme du gène SLCO1B1 (c.521T>C) codant pour le transporteur OATP1B1 peut augmenter l'exposition (SSC) d'environ 72 %. Le polymorphisme du CYP2C8 (CYP2C8*3) a fait l'objet de plusieurs études chez des volontaires sains. L'allèle CYP2C8*3 n'avait soit aucun effet sur l'exposition (SSC), soit abaissait la SSC d'environ 50 %. Les effets observés expliquent la variation interindividuelle, qui est fonction de l'expression variable des enzymes de biotransformation.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger à température ambiante entre 15°C - 30°C (59°F - 86°F), à l'abri de l'humidité.

Conserver hors d'atteinte des enfants.

Les médicaments non utilisés ne doivent être jetés ni aux ordures, ni à l'égout.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés APO-REPAGLINIDE sont ronds, biconvexes à faible rayon; ils contiennent

0,5 mg (blanc à blanc cassé) 1 mg (jaune) ou 2 mg (pêche) de repaglinide. Les comprimés portent l'inscription « R.5 » (0,5 mg), « R1 » (1 mg) ou « R2 » (2 mg) d'un côté et « APO » de l'autre. Toutes les teneurs sont offertes en flacons de PEHD de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées *Silver Coldform* de 100 comprimés.

Ingrédients non médicinaux : Phosphate dicalcique dihydraté, polacriline potassique, méglumine, poloxamère, stéarate de magnésium, silice colloïdale, oxyde de fer jaune (1 mg) et oxyde de fer rouge – teinte rouge (2 mg).

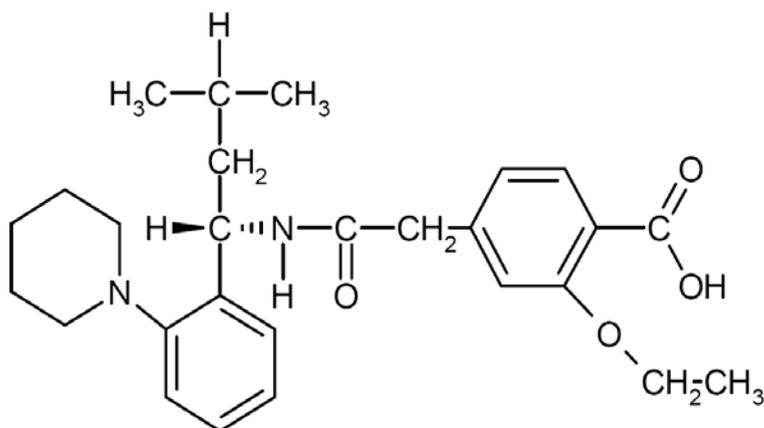
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

Dénomination internationale :	Repaglinide
Nom chimique :	Acide (+)-2-éthoxy- α [[<i>(S)</i> - α -isobutyl- <i>o</i> -piperidinobenzyl]carbamoyl]- <i>p</i> -toluique
Formule moléculaire :	$C_{27}H_{36}N_2O_4$
Poids moléculaire :	452,6 g/mol

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques :

Le repaglinide est une poudre de blanc à blanc cassé, pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol et dans le chloroforme. Le pH du repaglinide va de 5,0 à 7,0. Son point de fusion va de 132 à 136 °C. Valeurs de pKa : pKa1 = 3,9; pKa2 = 6,1.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée, randomisée, à double insu et à double permutation des groupes portant sur dose unique à jeun a été réalisée chez 21 volontaires sains des deux sexes. La rapidité et l'importance de l'absorption du repaglinide ont été mesurées et comparées après dose orale unique (1 x 2 mg) de ^{Pr}APO-REPAGLINIDE (repaglinide, Apotex inc.) ou de GlucoNorm[®] (repaglinide, Novo Nordisk Canada Inc.). Les résultats figurent au tableau suivant :

Tableau 6 – Résumé des données de biodisponibilité comparée Repaglinide (dose unique de 2 mg : 1 x 2 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSC _t (ng•h/ml)	44,0230 46,063 (32,7)	41,0317 43,787 (39,6)	107	99,9 - 115
SSC _{inf} (ng•h/ml)	46,3767 48,339 (32,3)	43,2750 45,865 (38,1)	107	99,3 - 116
C _{max} (ng/ml)	21,2331 22,271 (31,7)	17,4180 18,706 (37,2)	122	106 - 141
T _{max} [§] (h)	0,707 (34,1)	1,040 (46,2)		
T _{1/2} [§] (h)	1,533 (31,7)	1,248 (17,4)		
# Séquence équilibrée de traitement : résultats exprimés en moyenne géométrique. Séquence non équilibrée de traitement : résultats basés sur l'estimation des moindres carrés. § Moyennes arithmétiques seulement (CV %). * APO-REPAGLINIDE (Apotex inc.) (Canada) † GlucoNorm [®] , fabriqué par Novo Nordisk Canada Inc., a été acheté au Canada.				

Données démographiques et plan des études

Une étude dose-effet de 4 semaines à double insu contrôlée par placebo a été menée chez des patients atteints de diabète de type 2; la posologie allait de 0,25 à 4 mg, pris avec trois repas. Le traitement par repaglinide abaissait la glycémie proportionnellement à la dose dans toute la fourchette posologique. Le taux plasmatique d'insuline augmentait après le repas et redescendait avant le repas suivant. Après 1-2 semaines, la plus grande partie de l'effet sur la glycémie à jeun était atteinte.

Lors d'une étude de posologie de 3 mois, à double insu, contrôlée par placebo, on augmentait hebdomadairement la posologie de repaglinide ou de placebo (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg) jusqu'à ce que la glycémie à jeun (GJ) soit < 8,9 mmol/l ou que la dose maximale soit atteinte. La posologie permettant de maîtriser la glycémie (ou atteignant la dose maximale) était ensuite maintenue jusqu'à la fin de l'étude. La GJ et la glycémie postprandiale (GPP) à 2 heures augmentaient sous placebo et diminuaient sous repaglinide. La différence entre le repaglinide et le placebo atteignait -3,41 mmol/l (GJ) et -5,78 mmol/l (GPP). La différence absolue d'HbA_{1c} (qui reflète la maîtrise à long terme de la glycémie) entre les deux groupes atteignait 1,7 %.

Tableau 7 – Repaglinide c. placebo : moyennes de GJ, GPP et HbA_{1c}

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

PL = placebo, R = repaglinide

* $p \leq 0,05$ pour la différence entre les groupes

Un autre essai à double insu contrôlé par placebo, de 24 semaines, a été mené auprès de 362 patients. La baisse de la glycémie à jeun et celle de l'HbA_{1c} à la fin de l'étude a démontré l'efficacité de doses préprandiales de 1 mg et de 4 mg de repaglinide. Le taux d'HbA_{1c} sous repaglinide (données regroupées des groupes sous 1 mg et 4 mg) à la fin de l'étude était inférieur à celui observé sous placebo, de 2,1 % chez les patients n'ayant jamais reçu d'hypoglycémifiants oraux et de 1,7 % chez les patients déjà traités. Durant cet essai à doses fixes, la baisse de glycémie et la fréquence d'hypoglycémie étaient plus marquées chez les patients n'ayant jamais reçu d'hypoglycémifiants oraux, de même que ceux dont la glycémie était bien maîtrisée au départ (HbA_{1c} < 8 %). Par contraste, la fréquence d'hypoglycémie chez les patients déjà traités par hypoglycémifiants et dont le taux initial d'HbA_{1c} était ≥ 8 % était similaire à celle des patients sous placebo. Le remplacement des hypoglycémifiants oraux antérieurs par le repaglinide n'a provoqué aucune augmentation du poids moyen. Le gain de poids moyen des patients sous repaglinide n'ayant jamais reçu de sulfonylurée auparavant était de 3,3 %.

On a étudié l'effet du repaglinide sur la libération prandiale d'insuline lors de trois essais menés auprès de 58 patients. La maîtrise de la glycémie persistait lorsque l'horaire des repas (et de la prise du médicament) changeait (2, 3 ou 4 repas par jour et 2, 3 ou 4 prises préprandiales) par rapport à un horaire régulier à 3 repas et à 3 doses préprandiales par jour. On a également démontré que le repaglinide produisait le même effet hypoglycémifiant, qu'il soit administré au début d'un repas ou de 15 à 30 minutes avant le repas.

Lors d'essais contrôlés d'un an, on a comparé l'efficacité et l'innocuité du repaglinide à celles d'autres sécrétagogues de l'insuline. On a signalé de l'hypoglycémie chez 16 % des 1228 patients sous repaglinide, chez 20 % des 417 patients sous glyburide et chez 19 % des 81 patients sous glipizide. Aucun patient sous repaglinide ayant présenté une hypoglycémie symptomatique n'a subi de coma ni nécessité d'hospitalisation.

On a étudié le repaglinide en association avec la metformine chez 83 patients dont la glycémie n'était pas adéquatement maîtrisée par l'association d'exercice, de régime alimentaire et de metformine seule. L'association de repaglinide et de metformine améliorait de façon synergique la maîtrise de la glycémie, par rapport à une monothérapie par repaglinide ou metformine. On notait une amélioration absolue de 1 % de l'HbA_{1c} et une diminution additionnelle de

1,94 mmol/l de la GJ.

Tableau 8 – Repaglinide + metformine : changement moyen de l'HbA_{1c} et de la GJ après 3 mois

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

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

Un essai de 24 semaines regroupant 252 patients déjà traités par sulfonylurée ou metformine (HbA_{1c} > 7,0 %) comparait le repaglinide et la rosiglitazone à une association de ces médicaments. Par rapport à chaque monothérapie, le traitement d'association améliorait significativement la maîtrise de la glycémie, ce qui permettait de diminuer la posologie quotidienne totale de chaque médicament. On notait une efficacité accrue, dans le groupe recevant le traitement d'association, avec la moitié de la dose quotidienne médiane de repaglinide et de rosiglitazone administrée aux groupes sous l'une ou l'autre monothérapie. L'augmentation pondérale moyenne liée au traitement d'association, au repaglinide seul et à la rosiglitazone seule était, respectivement, de 4,4 kg, de 1,6 kg et de 2,3 kg.

Tableau 9 – Repaglinide + rosiglitazone : changement moyen de l'HbA_{1c} et de la GJ en 24 semaines

	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

Lors d'un essai clinique comparatif de 24 semaines sur l'association repaglinide et rosiglitazone (127 patients sous traitement d'association), on a signalé de l'hypoglycémie (glycémie < 2,78 mmol/l) chez 9 % des patients recevant le traitement d'association par rapport à 6 % dans le groupe repaglinide seul et à 2 % dans le groupe rosiglitazone seule.

Lors de cet essai, 5 des 127 patients sous repaglinide + rosiglitazone ont présenté un œdème périphérique par rapport à 2 des 62 patients du groupe rosiglitazone seule et à 0 patient dans le groupe repaglinide seul. Aucun des patients du groupe repaglinide + rosiglitazone n'a présenté d'œdème accompagné d'insuffisance cardiaque.

Sous repaglinide + rosiglitazone, le changement de poids moyen était de +4,4 kg. Aucun patient recevant le traitement d'association n'a présenté d'augmentation des transaminases hépatiques (définition : trois fois la limite supérieure de la normale).

Tableau 10 – Repaglinide + rosiglitazone : hypoglycémie, œdème périphérique et changement de poids

	Repaglinide	Association	Rosiglitazone
Épisode d'hypoglycémie légère (glycémie < 2,78 mmol/l)	6 %	9 %	2 %
Œdème 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 (CV)

L'incidence des effets indésirables CV graves sous repaglinide était plus élevée que sous glyburide, mais moins que sous glipizide, mais cette différence d'incidence n'était pas statistiquement significative compte tenu des différences d'antécédents médicaux et de facteurs prédisposants. Notamment, des différences dans l'ECG de départ, les antécédents CV et le cholestérol pourraient avoir contribué à la différence d'incidence. Si on comparait le repaglinide à l'ensemble des sulfonyles, on n'observait aucune différence statistiquement significative dans les événements CV graves ni dans l'ensemble des événements CV. Les analyses de relation à la posologie n'ont révélé aucun lien entre l'augmentation de la posologie du repaglinide et la fréquence d'effet CV.

Voir aussi la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

ÉTUDES ANIMALES :

Pharmacodynamie :

Tableau 11 – Modèles pharmacologiques animaux, 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 repaglinide ou d'un mélange racémique produisait un effet hypoglycémiant significatif chez le rat, à partir de 0,01 % mg/kg (mélange racémique) et de 0,003 mg/kg (repaglinide). La DE ₁₀ était de 2,5 µg/kg. On n'observait aucun effet hypoglycémiant, après administration orale, jusqu'à 1,0 mg/kg.

Test	Espèce / matériel cellulaire	Voie	Résultats et conclusions
Effet hypoglycémiant, comparaison avec AG-EE 388 ZW	Chien/Beagle (femelle)	p.o.	Chez le chien, l'administration orale de repaglinide produisait un effet hypoglycémiant significatif et augmentait l'insulinémie. La DE ₁₀ était de 5,6 µg/kg.
Effets antihyperglycémiant, comparaison avec le glyburide	Rats normaux et diabétiques (mâles, 6 à 8/groupe)	p.o. i.v.	Le repaglinide était 10 fois plus puissant que le glyburide, après administration orale ou intraveineuse. Toutefois, la durée d'action et l'efficacité maximale étaient similaires (effet maximal à 120 min par voie orale et à 60 min par voie i.v.).
Profil <i>in vivo</i> – Rat			
Captage du glucose stimulé par l'insuline, comparaison avec le glyburide ou le placebo	Perfusion du membre postérieur (rats Wistar mâles, 4/groupe)	--	Sensibilité à l'insuline des muscles squelettiques non modifiée par le repaglinide ni par le glyburide.
Évaluation de l'effet du repaglinide et du glyburide sur des rats en insuffisance rénale chronique	Rat néphrectomisé (mâle)	p.o.	Aucune différence significative dans le profil dynamique des deux médicaments comparativement aux rats normaux.
Activité hypoglycémiant de AG-EE 388 ZW et de ses métabolites	Rat (femelle, Wistar)	i.v.	La biotransformation du produit racémique produisait des dérivés hypoglycémiant actifs. Aucun des dérivés ne manifestait d'activité égale ou supérieure à celle de la molécule mère. Les dérivés ne contribuaient pas à l'effet hypoglycémiant du produit racémique.
Études <i>in vitro</i> sur le mécanisme d'action :			
Effet du repaglinide et du glyburide sur les canaux K ⁺ sensibles à l'ATP et sur le Ca ⁺⁺ intracellulaire; méthodes de patch-clamp et imagerie numérique du Ca ⁺⁺	Îlots de Langerhans de rats nouveaux-nés et cellules βTC3 de souris	--	Efficacité équivalente à celle du glyburide dans l'inhibition des canaux K ⁺ sensibles à l'ATP des cellules bêta, et dans l'augmentation du Ca ⁺⁺ (les deux produits causent un blocage des canaux K ⁺ lié à la dose, suivie d'un afflux de calcium).
Caractérisation des sites de liaison dans les cellules β	Cellules et membranes βTC3 du rat	--	Profil de liaison unique, différent de celui des SU (glyburide, glipizide, tolbutamide, glimépiride). Affinité pour un site de liaison des cellules βTC3 supérieure à celle des SU.

Test	Espèce / matériel cellulaire	Voie	Résultats et conclusions
La régulation des canaux K^+ sensibles à l'ATP par le repaglinide et le glyburide s'effectue grâce à des sites de liaison différents	Cellules β TC3 intactes	--	Le repaglinide et le glyburide régulent les canaux K^+ sensibles à l'ATP à travers des sites de liaison différents des cellules β . Ces sites diffèrent quant à leur dépendance à l'ADP et l'ATP.
Action insulinothrompe : modulation par un activateur des canaux K^+ sensibles à l'ATP et par une augmentation du K^+ extracellulaire.	Îlots de Langerhans de rat (femelle)	--	L'action insulinothrompe du repaglinide est surtout 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 Langerhans de souris après stress métabolique.	Îlots de Langerhans de souris sous perfusion au dinitrophenol (DNP)	--	Le traitement des cellules au DNP n'affectait pas l'activité du repaglinide, mais il affectait l'effet du glyburide et du glibornuride. Le repaglinide normalise les situations de stress métabolique dans les îlots de Langerhans isolés de souris, contrairement au glyburide et au glibornuride.
Effet sur la libération d'insuline stimulée par le glucose dans les îlots de Langerhans normaux chez la souris.	Îlots de Langerhans de souris	--	Le repaglinide était de 3 à 5 fois plus puissant que le glyburide. L'activité du repaglinide dépendait davantage 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 β entières de souris ou de rat (cellules β TC3)	Cellules β	--	Contrairement au glyburide, le repaglinide n'a aucun effet direct sur l'exocytose. Trois sites de liaison ont été identifiés. Les résultats donnent à penser que la structure et le mode d'action du repaglinide diffèrent de ceux du glyburide.
Effet sur la libération d'insuline induite par le Ba^{++} , comparaison avec les analogues de la méglitinide	Îlots de Langerhans isolés du pancréas de rat	--	L'action insulinothrompe de la méglitinide et du repaglinide repose sur un effet primaire direct sur les canaux K^+ sensibles à l'ATP plutôt que sur la redistribution intracellulaire d'ions Ca^{++} .

Test	Espèce / matériel cellulaire	Voie	Résultats et conclusions
Activité sur l'ionophorèse, comparaison avec les analogues de la méglitinide	Modèle de membrane artificielle	--	Chaque hypoglycémiant provoquait un déplacement du Ca^{45} et du Na^{22} d'une solution aqueuse vers une phase organique non miscible. L'ionophorèse n'était pas proportionnelle au potentiel insulinothèque de ces substances, et pourrait donc ne pas représenter un élément essentiel de l'action libératrice d'insuline.
Activité insulinothèque, comparaison avec la méglitinide et ses analogues	Îlots de Langerhans du rat	--	Le repaglinide était le second médicament le plus puissant dans la stimulation de la réponse sécrétoire des cellules des îlots de Langerhans. C'est donc un sécrétagogue d'insuline puissant, qui augmente la sécrétion d'insuline en réaction au glucose exogène.
Effet sur l'activité biosynthétique	Îlots de Langerhans de rat	--	Le repaglinide ne réduisait pas la synthèse de pro-insuline et de protéines stimulées par le glucose. Le repaglinide pourrait offrir l'avantage sur les SU de préserver les activités de synthèse stimulées par les substances nutritives dans les cellules β .
Relation entre réversibilité et puissance de libération d'insuline	Îlots de Langerhans périefusés de rat	--	Aucun lien entre la puissance insulinothèque et la réversibilité des effets cationiques et sécrétoires.
Effet sur la déshydrogénase du malate, comparaison avec AG-EE 624 ZW.	Îlots de Langerhans de souris	--	Aucun effet des deux produits sur l'activité ou la localisation intracellulaire des enzymes.
Test Pharmascreen Test biochimique	<i>In vivo</i> : souris <i>In vitro</i> : trachée isolée de cobaye	p.o. --	Action antihyperglycémique. Pas d'effet hors du pancréas. Fermeture du canal K^+ sensible à l'ATP. Profil propre (affinité élevée pour un seul récepteur).

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme :

Le repaglinide p.o. chez le rat ne présentait pas de toxicité significative à court terme; la DL_{50} était > 3000 mg/kg chez le mâle, et de 2500 à 3000 mg/kg chez la femelle. Par voie i.v. chez le rat, la DL_{50} du repaglinide était de > 50 mg/kg (mâles), et de 20 à 50 mg/kg (femelles). Les signes cliniques étaient semblables à ceux observés après administration orale.

Le chien s'est avéré plus sensible que le rat. On observait des mortalités chez le chien sous 300 et 1000 mg/kg.

Les deux espèces manifestaient des signes d'atteinte du SNC, dont baisse d'activité, ptôsis et hypothermie chez le rat, de même que tremblements, vomissements et démarche titubante chez le chien. À la nécropsie, on n'observait aucune lésion attribuable au médicament chez l'une ou l'autre espèce.

Tableau 12 – Études de toxicité à long terme

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'administration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Toxicité à moyen terme				
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 sur mortalité, signes cliniques, poids des organes, pathologie macroscopique et microscopique. ↓ consommation d'aliments durant semaines 1 et 2 chez les mâles et semaines 1 à 7 chez les femelles, non liée à la dose. ↓ gain de poids, tous les groupes (12 à 14 % dans le groupe à dose élevée). Consommation d'eau ↑ sous 30 mg/kg. <u>Laboratoire</u> : ↑ phosphatase alcaline chez les mâles sous forte dose, ↓ glycogène hépatique chez tous les mâles traités, et chez les femelles sous dose intermédiaire et forte.

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'administration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat Chbb : Thom 20M, 20F/ groupe, Femelles : 150- 180 g; Mâles : 180-250 g	Alimentation	13 sem., groupes de récupération de 6 sem. Après 13 semaines de traitement (10/groupe)	0, 30, 60, 120, 240	Aucun effet sur mortalité, consommation d'eau, ophtalmologie, fréquence cardiaque, hématologie, sang fécal occulte, pathologie macroscopique, poids des organes, histopathologie ou cytologie de la moelle osseuse. <u>Signes cliniques :</u> Apparence non soignée durant les 2 premières semaines de traitement sous 120 et 240 mg/kg. Légère ↓ consommation d'aliments chez les mâles (tous les groupes) et les femelles sous forte dose; baisse plus marquée du gain pondéral sous forte dose; augmentation du poids du foie (femelles) et du poids du cœur (femelles sous forte dose). <u>Laboratoire :</u> ↑ phosphatase alcaline dans deux groupes sous forte dose (réversible); GPT ↓, leucine arylamidase ↓ (femelles), glycogène hépatique ↓ (sous forte dose), ↑ cholestérol total (femelles) et de l'amylase (2 femelles, sous forte dose). Tous les effets réversibles et généralement non statistiquement significatifs. <u>Conclusions :</u> DMT probable = 120 mg/kg/jour.

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'administration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Toxicité à long terme				
Rat Sprague-Dawley 25M, 25F/groupe; âgés de 4 sem. à la réception	Alimentation	52	0, 2, 16, 120 dans le lactose	Aucun effet sur mortalité, signes cliniques, consommation d'aliments et d'eau, ophtalmoscopie, hématologie, analyse d'urine, poids des organes et pathologie macroscopique ou microscopique. <u>Gain de poids</u> ↓ 15 % sous forte dose. <u>Laboratoire</u> : Phosphatase alcaline ↑ à 26 et 52 semaines sous forte dose. <u>Conclusions</u> : La DMT est de 120 mg/kg/jour.

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'administration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
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 sur poids corporel, fréquence cardiaque, tension artérielle, ECG, consommation d'aliments, ophtalmoscopie, hématologie, cytologie de la moelle osseuse, pathologie macroscopique et analyse d'urine. <u>Signes cliniques :</u> Spasmes tonico-cloniques sous dose intermédiaire et forte, répondant à une injection de glucose. Deux morts possiblement liées à des convulsions sous forte dose. ↓ poids de la prostate (mâles sous 50 mg), hypertrophie périprostate chez certains animaux sous forte dose. <u>Laboratoire :</u> Glycémie ↓ jusqu'à 60 %, ↑ enzymes hépatiques et amylase chez certains animaux sous forte dose. <u>Conclusions :</u> DSEO = 0,05 mg/kg.

Tableau 13 – Cancérogénèse

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'administration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Souris CD-1 50M, 50F	Alimentation	104	0, 50, 170, 500	<u>Morts :</u> 271 morts prématurées. La mortalité était légèrement plus élevée chez les mâles sous forte dose, par rapport aux témoins. <u>Signes cliniques :</u> ↓ poids corporel jusqu'à 11 % sous 170 et 500 mg.

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'administration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
				<p><u>Tumeurs/lésions</u> : Aucune évidence d'effet tumorigène, ni d'effet toxique non néoplasique.</p> <p><u>Conclusions</u> : Absence de potentiel cancérigène.</p>
Rat Chbb : Thom 50M, 50F	Alimentation	104	0, 15, 30, 60, 120	<p><u>Morts</u> : 184 animaux sont morts ou ont été sacrifiés prématurément (83 M, 101 F). ↓ mortalité, liée à la dose, chez les mâles sous 60 ou 120 mg/kg, par rapport aux témoins.</p> <p><u>Signes cliniques</u> : Absence de signes d'effet tumorigène jusqu'à 30 mg/kg, et aucune évidence d'effet toxique non néoplasique.</p> <p><u>Tumeurs/lésions</u> : Légère ↑ tumeurs bénignes thyroïdiennes et hépatiques sous 60 et/ou 120 mg/kg. ↑ adénomes folliculaires thyroïdiens chez les mâles, mais non chez les femelles. ↑ adénomes hépatocellulaires (mâles sous 120 mg/kg), mais sans évolution vers des carcinomes malins. Les femelles ont présenté une ↑ de métaplasie hépatocellulaire non néoplasique du pancréas à toutes les doses et les mâles, sous 60 et 120 mg/kg.</p> <p><u>Conclusions</u> : DSEO = 30 mg/kg (mâles et femelles).</p>

Tableau 14 – 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 F ₀ : 24M, 24F F ₁ : 1M, 1F Par portée	Gavage	F ₀ : JPN22 F ₁ : JG14 à JG16	M ₀ : 1, 30, 300 F ₀ : 1, 30, 80 Rx reçu avant accouplement (M+F), et jusqu'à la fin de la lactation (F). F ₀ Administration : M = +10 sem. jusqu'à l'accouplement F = +2 sem. jusqu'au JG22	<u>Effets sur les parents</u> : ↓ gain pondéral (M et F sous forte dose). Pas d'effet sur la reproduction ou la fertilité. Chez les femelles à dose élevée, ↓ corps jaunes et sites d'implantation, résorptions ↑, ↓ nombre de naissances vivantes et ↓ survie fœtale. <u>Effets sur la progéniture</u> : Développement anormal des membres causant une démarche anormale. <u>Conclusions (DSEO)</u> : F ₀ : M : 1 mg/kg; F : 30 mg/kg; F ₁ : M : < 1 mg/kg; F : 1 mg/kg
Études de toxicité embryonnaire segment II				
Rat, Chbb : Thom 36F gestantes	Gavage	Jour 7 à 16. Certaines rates sacrifiées au JG22. Les autres ont mené la gestation jusqu'à mise bas naturelle.	0, 0,5, 5, 80	<u>Effets sur les mères</u> : ↓ significative du gain pondéral et de la consommation d'aliments (forte dose) et légère ↓ sous 5 mg/kg. Chez les rates sacrifiées au JG22, on notait une ↑ du nombre de résorptions totales et prématurées et des pertes postimplantation sous forte dose. <u>Effets sur les rejets</u> : Pas de malformation; retards de l'ossification, liés à la dose, et ↓ du gain pondéral après sevrage chez les mâles aux deux doses les plus élevées. <u>Conclusions (DSEO)</u> : F : 0,5 mg/kg; Embryon/fœtus : 0,5 mg/kg.

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Lapin Chbb : HM 21F gestantes	Gavage	Jours 6 à 18 Mères sacrifiées au JG29	0, 0,1, 0,25, 0,9	<u>Effets sur les mères :</u> ↑ consommation d'aliments et ↑ gain pondéral sous dose intermédiaire et forte; ↑ avortements et résorptions sous forte dose. <u>Effets sur les rejets :</u> ↑ malformations et variations squelettiques sous forte dose. <u>Conclusions (DSEO) :</u> F : 0,1 mg/kg; Embryon/fœtus : 0,1 mg/kg.
Études de toxicité périnatales et postnatales (segment III)				
Rat, Chbb : Thom 23F gestantes 4F (gestantes - pour analyser le lait) témoins et forte dose	Gavage	Du jour 16 PC jusqu'à jour 22 PP; groupe d'allaitement croisé aussi inclus	0, 0,5, 5, 30, 80	<u>Effets sur les mères :</u> ↓ gain pondéral dans deux groupes sous forte dose. <u>Effets sur les rejets :</u> ↑ mortalité postnatale liée à la dose, ↓ gain pondéral, développement anormal des membres chez deux groupes sous forte dose et retard de l'ouverture vaginale chez trois groupes à dose élevée. La progéniture sous allaitement croisé présentait également un développement anormal des membres. ↓ capacité reproductrice des rejets des groupes sous faible dose; groupes sous dose modérée non affectés, mais le nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus viables était affecté à partir de 5 mg/kg. <u>Conclusions (DSEO) :</u> F : 5 mg/kg; Embryon/fœtus : < 0,5 mg/kg.

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat Chbb : Thom 13F gestantes	Gavage	<u>Intervalles :</u> 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 les rejetons :</u> Aucune atteinte du développement durant l'embryogenèse et la fœtogenèse précoce. Pas de difformité des os longs si le traitement se limite aux 2 premiers trimestres (JG 1 à 16). <u>Conclusions :</u> Le moment critique semble situé tard dans la gestation et/ou au début de la lactation.
Rat, Chbb : Thom 25F gestantes	Gavage	<u>Intervalles :</u> JG 7 à 22 JPN 1 à 21 Radiographie du squelette : semaines 4, 6, 10 post- partum	0, 80	<u>Effets sur les rejetons :</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 produisait une déformation osseuse persistante modérée à grave. La radiographie confirmait chondromalacie et croissance inhibée des bourgeons ostéogéniques. <u>Conclusions :</u> Perturbation de la chondrogenèse liée à l'effet pharmacodynamique.
Rat, Chbb : Thom 6F gestantes	Gavage	JG7 à JPN7	0, 80 80 + 10 % eau glucosée 80 + streptozocine	Difformité attendue des membres; la glycémie était statistiquement ↓ chez les femelles traitées, mais les animaux sous supplément de glucose ne présentaient pas de ↓.

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat, Chbb : Thom 32F gestantes	Gavage	<u>Intervalles :</u> JG 17 à 22 (G2) PP 1 à 14 (G3) JG 17 – PP 14 (G4)	0 ou 80	<u>Effets sur les mères :</u> Mortalité élevée chez mères G3 durant les 4 premiers jours post-partum. Les signes cliniques chez les mères G2 et G4 étaient liés à une hypoglycémie grave et à des ↓ de la glycémie chez les mères traitées, durant la gestation seulement. <u>Effets sur les rejets :</u> ↓ glycémie chez les rejets G3 et G4. La radiographie a confirmé des difformités squelettiques chez 40 % du groupe G2 et chez 100 % des groupes G3 et G4. <u>Conclusions :</u> Le repaglinide passe dans le lait.

Le repaglinide n'était pas tératogène chez le rat et le lapin à dose représentant 40 fois (rat) et environ 0,8 fois (lapin) la dose maximale recommandée chez l'humain (en mg/m²), tout au long de la gestation. Toutefois, lors de certaines études sur le rat, les rejets de rates exposées à des doses élevées de repaglinide durant le dernier trimestre de la grossesse et durant la lactation présentaient des malformations squelettiques : raccourcissement, épaissement et courbure de l'humérus durant la période postnatale. Cet effet n'était pas observé jusqu'à 2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (en mg/m²), administrée durant toute la gestation, ou à dose plus élevée administrée durant les deux premiers trimestres de la gestation.

Les études de reproduction animale ne permettant pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, l'utilisation d'APO-REPAGLINIDE 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): 388-399.
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*, Résumés des 61^e sessions scientifiques de l'ADA, juin 2001, Vol. 50, Suppl. 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):311-321.
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;16(6):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. et 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. et 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. et 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 [résumé]. *Diabetes* 1999;48(suppl. 1):A356.
21. MONOGRAPHIE – GlucoNorm[®] (comprimés de repaglinide) 0,5 mg, 1 mg et 2 mg, Novo Nordisk Canada Inc. Date de révision : le 15 juin 2015; numéro de contrôle : 182759.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

Pr **APO-REPAGLINIDE**

0,5 mg, 1 mg and 2 mg

Comprimés de repaglinide USP

Antidiabétique oral

Veillez lire attentivement la présente notice avant de commencer à prendre APO-REPAGLINIDE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. La notice est un résumé qui ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'APO-REPAGLINIDE.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Quelles sont les raisons d'utiliser APO-REPAGLINIDE?

- Pour abaisser la glycémie (taux de sucre dans le sang) dans le diabète de type 2, si la glycémie ne peut être maîtrisée par le régime alimentaire et l'exercice seuls (monothérapie);
- En association avec la metformine pour abaisser la glycémie si la glycémie ne peut être maîtrisée par le régime alimentaire, l'exercice et la metformine seule;
- En association avec la rosiglitazone si la metformine est contre-indiquée et que la glycémie ne peut être maîtrisée par le régime alimentaire, l'exercice et une monothérapie par rosiglitazone ou repaglinide.

Comment APO-REPAGLINIDE agit-il?

APO-REPAGLINIDE est un antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète.

Il aide votre organisme à libérer plus d'insuline lorsque votre glycémie est élevée, ce qui contribue à la maîtrise de la glycémie.

Quels sont les ingrédients d'APO-REPAGLINIDE?

Ingrédient médicinal : Repaglinide

Ingrédients non médicinaux : Phosphate dicalcique dihydraté, Polacriline potassique, Méglumine, Poloxamère, Stéarate de magnésium, Silice colloïdale, Oxyde de fer jaune (1 mg), Oxyde de fer rouge – teinte rouge (2 mg).

APO-REPAGLINIDE est offert dans les formes posologiques suivantes :

APO-REPAGLINIDE est offert en trois teneurs, en flacon de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

- 0,5 mg (comprimés de blanc à blanc cassé)
- 1 mg (comprimés jaunes)
- 2 mg (comprimés pêche)

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Ne prenez pas APO-REPAGLINIDE en cas :

- d'allergie connue au repaglinide ou à tout autre ingrédient d'APO-REPAGLINIDE;
- d'acidocétose diabétique (accumulation de cétones dans le sang et l'urine);
- de diabète de type 1;
- de maladie grave du foie;
- de prise de gemfibrozil (médicament abaissant le taux de lipides dans le sang);
- de prise de clopidogrel (médicament utilisé pour prévenir les caillots de sang).

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre APO-REPAGLINIDE, afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment :

- allergie ou intolérance à un médicament ou à une substance quelconque;
- problèmes présents ou passés de foie ou de rein;
- grossesse en cours ou prévue;
- allaitement;
- âge dépassant 75 ans.

Autres mises en garde :

APO-REPAGLINIDE n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

On a rapporté que les sécrétagogues de l'insuline (qui stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas) étaient de manière générale associés à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire comparativement au traitement par un régime alimentaire seul ou combiné à l'insuline.

APO-REPAGLINIDE peut causer une hypoglycémie (taux de sucre trop bas), surtout quand on saute un repas, fait de l'exercice pendant longtemps, consomme de l'alcool ou prend un autre antidiabétique en plus d'APO-REPAGLINIDE.

Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre éducateur en diabète de vous décrire les symptômes de l'hypoglycémie et de vous dire quoi faire si vous en ressentez. Vérifiez votre glycémie selon les instructions de votre médecin.

Les signes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent survenir soudainement; ils comprennent :

- sueur froide;
- peau pâle et froide;
- mal de tête;
- pouls rapide;
- nausées ou vomissements;
- difficulté à se concentrer.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

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

Votre glycémie peut devenir trop haute (hyperglycémie) en cas de fièvre, d'infection, d'intervention chirurgicale ou de traumatisme (contextes de stress pour votre organisme). En pareil cas, contactez votre médecin car vos médicaments pourraient devoir être ajustés.

Conduite automobile et utilisation de machines :

La vigilance et les réactions peuvent être altérées par une hypoglycémie (taux de sucre trop bas), surtout au début du traitement, après un changement du traitement ou quand APO-REPAGLINIDE n'est pas pris régulièrement. Cela pourrait nuire à votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas APO-REPAGLINIDE (repaglinide) avec le gemfibrozil (utilisé pour traiter les taux élevés de lipides dans le sang).

Ne prenez pas APO-REPAGLINIDE (repaglinide) avec le clopidogrel (utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang).

De nombreux médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans l'organisme, ce qui peut influencer sur votre posologie d'APO-REPAGLINIDE.

Voici la liste des médicaments pouvant le plus souvent affecter votre traitement par APO-REPAGLINIDE :

- Autres antidiabétiques (utilisés pour faire baisser la glycémie);
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression);
- Bêta-bloquants (pour l'hypertension artérielle et certaines maladies du cœur);
- IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, pour l'hypertension artérielle et certaines maladies du cœur);
- Salicylés (p. ex. : aspirine);
- Octréotide;
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (pour soulager la douleur);
- Stéroïdes anabolisants et corticoïdes (contre l'anémie et l'inflammation);
- Anovulants (pour prévenir la grossesse);
- Diurétiques thiazidiques (qui favorisent l'élimination de l'eau);
- Danazol (contre les kystes mammaires et l'endométriose);
- Hormones thyroïdiennes (pour les patients dont la production d'hormones thyroïdiennes est insuffisante);
- Sympathomimétiques (contre l'asthme);

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- Clarithromycine, triméthoprim, rifampicine (antibiotiques);
- Itraconazole, kétoconazole (antifongiques);
- Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital (contre l'épilepsie/convulsions);
- Cyclosporine (utilisée pour freiner le système immunitaire);
- Déférasirox (utilisé pour réduire une surcharge en fer chronique);
- Médicaments sans ordonnance ou en vente libre (p. ex. coupe-faim, ou contre : asthme, rhume, toux, rhume des foies, problèmes de sinus).

L'alcool peut augmenter l'effet d'APO-REPAGLINIDE sur la glycémie et, par conséquent, diminuer votre concentration. Évitez de boire de l'alcool pendant que vous prenez APO-REPAGLINIDE.

Le jus de pamplemousse peut augmenter l'effet d'APO-REPAGLINIDE.

BON USAGE DU MEDICAMENT

Comment prendre APO-REPAGLINIDE

Votre médecin vous a prescrit APO-REPAGLINIDE en fonction de vos besoins : suivez donc rigoureusement ses instructions.

Dose habituelle :

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

Surdose :

Si vous prenez trop d'APO-REPAGLINIDE, votre glycémie (sucre dans le sang) peut diminuer de façon excessive, provoquant une hypoglycémie. Cette réaction peut se manifester par les symptômes suivants : mal de tête, étourdissements, fatigue, pouls rapide, nervosité, tremblements, nausées et sueurs.

Discutez avec votre professionnel de la santé de la manière de traiter une hypoglycémie.

Si vous pensez avoir pris trop d'APO-REPAGLINIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose manquée :

Si vous avez oublié de prendre une dose d'APO-REPAGLINIDE, ne la prenez pas. Attendez votre prochain repas pour prendre votre dose habituelle.

REACTIONS INDESIRABLES ET COMMENT REAGIR

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-REPAGLINIDE?

La liste suivante des effets secondaires possibles d'APO-REPAGLINIDE n'est pas complète. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette section, communiquez

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les effets secondaires suivants peuvent apparaître durant le traitement avec APO-REPAGLINIDE :

Effets fréquents

- troubles visuels;
- douleur abdominale;
- nausées;
- constipation.

Effets rares

- dysfonctionnement du foie;
- démangeaisons;
- rougeurs;
- vomissements;
- éruption cutanée;
- urticaire;
- résultats anormaux lors d'analyses de sang.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves	Tous les cas	
Très fréquents	Hypoglycémie (glycémie trop basse) Symptômes possibles : sueurs froides, peau pâle et froide, maux de tête, battements cardiaques rapides, nausées ou vomissements, difficulté à se concentrer		✓	
Fréquents	Hyperglycémie (glycémie trop élevée) Symptômes possibles : besoin fréquent d'uriner, soif, peau sèche et bouche sèche		✓	
	Mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête, étourdissements, tremblements, fatigue ou sueurs augmentées			✓
	Diarrhée, constipation, gaz, estomac dérangé, nausées ou douleur abdominale		✓	
	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
Rares	Douleur ou sensation de pression dans la poitrine et/ou essoufflement			✓
	Allergie Symptômes possibles : enflure, difficulté à respirer, battements cardiaques rapides, étourdissements et transpiration			✓

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

SIGNALEMENT D'EFFETS INDESIRABLES SOUPÇONNES

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 de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler ces effets :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du patient sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Entreposage :

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

Conservez à température ambiante, entre 15°C et 30°C (59°F - 86°F). Ne conservez pas APO-REPAGLINIDE dans des endroits humides comme la pharmacie de la salle de bain. Conservez le médicament dans son flacon d'origine, le bouchon bien fermé.

N'utilisez pas APO-REPAGLINIDE après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Les médicaments ne doivent être jetés ni aux ordures, ni à l'égout. Demandez à votre pharmacien comment disposer des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à protéger l'environnement.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-REPAGLINIDE :

- Consultez votre professionnel de la santé
- On peut se procurer la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé et contenant la présente notice, en visitant le site Web de Santé Canada à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca> ou en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708.

La présente notice a été préparée par Apotex inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 28 avril 2016.