

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Repaglinide EG 0,5 mg comprimés

Repaglinide EG 1 mg comprimés

Repaglinide EG 2 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Repaglinide EG 0,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient: 0,5 mg de repaglinide.

Repaglinide EG 1 mg comprimés

Chaque comprimé contient: 1 mg de repaglinide.

Repaglinide EG 2 mg comprimés

Chaque comprimé contient: 2 mg de repaglinide.

Excipients à effet connu:

Repaglinide EG 0,5 mg comprimés

Chaque comprimé contient 0,33 mg de sodium.

Repaglinide EG 1 mg comprimés

Chaque comprimé contient 0,33 mg de sodium.

Repaglinide EG 2 mg comprimés

Chaque comprimé contient 0,66 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Les comprimés de Repaglinide EG 0,5 mg sont blancs, ronds et biconvexes. Ils ont une épaisseur de 3,4 mm.

Les comprimés de Repaglinide EG 1 mg sont blancs, ronds et biconvexes. Ils ont une épaisseur de 3,4 mm et portent l'inscription « 1 ».

Les comprimés de Repaglinide EG 2 mg sont blancs, ronds et biconvexes. Ils ont une épaisseur de 4,2 mm et portent l'inscription « 2 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

Dose initiale

La posologie doit être déterminée par le médecin en fonction des besoins du patient.

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg. On attendra une ou deux semaines avant de procéder à l'adaptation éventuelle des doses (selon la réponse glycémique).

Pour les patients antérieurement traités par un autre antidiabétique oral, la dose initiale recommandée est de 1 mg.

Dose d'entretien

La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg, à prendre aux principaux repas.

La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans (voir rubrique 4.4).

Insuffisants rénaux

Le répaglinide est principalement excrété par voie biliaire et par conséquent l'excrétion n'est pas affectée en cas d'altération de la fonction rénale. Seulement 8% d'une dose de répaglinide sont excrétés par voie urinaire et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est augmentée chez cette catégorie de patients, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisants hépatiques

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Patients débilisés ou dénutris

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

Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux (ADO)

Les patients prenant d'autres antidiabétiques oraux peuvent être transférés directement au répaglinide.

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

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

Population pédiatrique

Le répaglinide ne doit pas être utilisé chez l'enfant en-dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données d'efficacité et/ou de sécurité.

Mode d'administration

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

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

Le répaglinide peut comme les autres agents insulinosécrétagogues induire une hypoglycémie.

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

Le répaglinide agit par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique avec une courte durée d'action sur les cellules β . L'utilisation du répaglinide en cas d'échec secondaire d'un autre insulinosécrétagogue n'a pas été évaluée dans les études cliniques.

Il n'a été réalisé aucune étude évaluant l'association avec d'autres insulinosécrétagogues et l'acarbose.

Des études en association avec l'insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ou les thiazolidinediones ont été réalisées. Cependant, le rapport bénéfice-risque n'est pas établi en comparaison avec d'autres associations thérapeutiques.

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

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

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

Utilisation concomitante

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

Groupes de patients spécifiques

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique. Aucune étude n'a été réalisée chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans ou chez les patients de plus de 75 ans. Par conséquent, ce type de traitement n'est pas recommandé chez ces patients.

L'adaptation posologique se fera avec prudence chez les patients débilisés ou dénutris. La posologie initiale ainsi que la posologie d'entretien doivent être minimales (voir rubrique 4.2).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

On sait que certains médicaments influent sur le métabolisme du glucose. Les interactions possibles doivent donc toujours être prises en compte par le médecin:

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

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

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

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

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

doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprim, l'utilisation concomitante de triméthoprim et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 mais également du CYP2C8, agit à la fois comme inducteur et comme inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un pré-traitement de sept jours par la rifampicine (600 mg), suivi par l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 4 mg) au septième jour a réduit l'ASC de 50% (résultat de l'action inductrice et inhibitrice combinée). Lorsque le répaglinide a été administré 24 heures après la dernière dose de rifampicine, une réduction de 80% de l'ASC du répaglinide a été observée (action inductrice seule).

L'administration concomitante de rifampicine et de répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la posologie du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inhibitrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à deux semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis, puissent présenter un effet similaire.

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

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

Lors d'une étude d'interaction menée avec des volontaires sains, l'administration concomitante de *clopidogrel* (dose de charge de 300 mg), un inhibiteur du CYP2C8, a augmenté l'exposition ($ASC_{0-\infty}$) au répaglinide avec un facteur 5,1 et l'administration continue (dose journalière de 75 mg) a augmenté l'exposition ($ASC_{0-\infty}$) au répaglinide avec un facteur 3,9. Une faible diminution significative des valeurs glycémiques a été observée.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas d'étude sur la prise de répaglinide durant la grossesse ou l'allaitement. En conséquence, la sécurité d'utilisation du répaglinide chez la femme enceinte ne peut être déterminée. Jusqu'à présent le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène dans les études chez l'animal. Une embryotoxicité, un développement anormal des membres chez les fœtus et nouveaux-nés, ont été observés chez des rats exposés à de fortes doses à la fin de la gestation et durant la période d'allaitement. Le répaglinide a été détecté dans le lait des animaux d'expérience. Pour ces raisons, le répaglinide doit être évité durant la grossesse et ne doit pas être prescrit chez les femmes qui allaitent.

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

Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie pendant la conduite d'un véhicule, en particulier ceux chez qui les symptômes annonciateurs d'hypoglycémie sont absents ou diminués ou ceux qui ont de fréquents épisodes d'hypoglycémie. La capacité à conduire un véhicule doit être mise en question dans ces circonstances.

4.8 Effets indésirables

L'expérience acquise avec le répaglinide et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants. L'incidence est définie comme suit: fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Très rare: Allergie

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: Hypoglycémie

Fréquence indéterminée: Coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique

Comme pour les autres antidiabétiques, des réactions d'hypoglycémie ont été observées après l'administration de répaglinide. Ces réactions sont généralement modérées et cèdent facilement à la prise de glucides. En cas de réaction sévère, nécessitant l'aide d'un tiers, une perfusion de glucose pourra être nécessaire. La survenue de telles réactions dépend, comme pour tout traitement antidiabétique, de facteurs individuels comme les habitudes alimentaires, la posologie, la pratique d'un exercice et le stress (voir rubrique 4.4). Des interactions avec d'autres médicaments peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5). Après la mise sur le marché, des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients recevant le répaglinide en association à la metformine ou à une thiazolidinedione.

Affections oculaires

Très rare: Troubles de la vision

On sait que les fluctuations de la glycémie peuvent causer des troubles de la vision transitoires, au début du traitement en particulier. Ces troubles n'ont été observés que dans quelques très rares cas après le début du traitement avec le répaglinide. Lors des essais cliniques, aucun de ces cas n'a jamais imposé l'interruption du traitement par le répaglinide.

Affections cardiaques

Rare: maladie cardiovasculaire

Le diabète de type 2 est associé à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. Dans une étude épidémiologique, une fréquence plus importante du syndrome coronarien aigu a été rapportée dans le groupe répaglinide. Cependant, la relation de cause à effet reste incertaine (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Affections gastro-intestinales

Fréquent: Douleurs abdominales et diarrhées

Très rare: Vomissements et constipation

Fréquence indéterminée: Nausées

Des troubles gastro-intestinaux tels que douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements et constipation ont été observés durant les essais cliniques. La fréquence et la gravité de ces symptômes étaient du même ordre qu'avec d'autres insulinosécrétagogues oraux.

Affections hépatobiliaires

Très rare: Fonction hépatique anormale

Dans de très rares cas, un dysfonctionnement hépatique sévère a été observé. Cependant, la relation de cause à effet avec le répaglinide n'a pas été établie.

Très rare: Augmentation des enzymes hépatiques

Des cas isolés d'augmentation des enzymes hépatiques ont été observés durant le traitement avec le répaglinide. La plupart de ces cas étaient modérés et transitoires et seuls quelques rares patients ont dû cesser le traitement en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée: Hypersensibilité

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: dérivé de l'acide carbamoylméthyl benzoïque, code ATC: A10BX02

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal de manière à ce que sa concentration plasmatique augmente rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Après avoir atteint ce maximum, la concentration plasmatique diminue rapidement et le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ.

La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63% (CV 11%), un faible volume de distribution, de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires) et une élimination rapide dans le sang.

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

Le degré d'exposition au répaglinide est augmenté chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et chez les patients diabétiques de type 2 âgés. L'aire sous la courbe (\pm DS) après une exposition à une dose unique de 2 mg (4 mg chez les patients insuffisants hépatiques) était de 31,4 ng/ml x heure (28,3) chez les volontaires sains, 304,9 ng/ml x heure (228,0) chez les patients insuffisants hépatiques et 117,9 ng/ml x heure (83,8) chez les patients âgés diabétiques de type 2.

Après un traitement de 5 jours par le répaglinide (2 mg x 3/jour) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine = 20 – 39 ml/min), les résultats montrent une augmentation significative de 2 fois de l'exposition (ASC) et de la demi-vie ($t_{1/2}$) par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale.

Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98%).

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

Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif. Le répaglinide et ses métabolites sont principalement excrétés par la bile. Une fraction très réduite (moins de 8%) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 1% du médicament précurseur est retrouvé dans les fèces.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Poloxamère 188
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'emballage (plaquette en OPA-Al-PVC/Al) contient respectivement 15, 30, 90, 120, 180 ou 270 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Repaglinide EG 0,5 mg comprimés:	BE355661
Repaglinide EG 1 mg comprimés:	BE355677
Repaglinide EG 2 mg comprimés:	BE355686

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

Date de première autorisation: 11/12/2009
Date de dernier renouvellement: 10/09/2014

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2019.
Date de mise à jour du texte: 03/2019.