

## MONOGRAPHIE

**GlucoNorm<sup>®</sup>**

(comprimés de repaglinide)

0,5 mg, 1 mg et 2 mg

Antidiabétique oral

**Novo Nordisk Canada Inc.**  
300 – 2680, avenue Skymark  
Mississauga (Ontario)  
Canada L4W 5L6  
novonordisk.ca

Numéro de contrôle : 137532

Date de révision :  
le 30 juin 2010

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE .....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	28
TOXICOLOGIE .....	30
RÉFÉRENCES .....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>38</b>

## Comprimés de GlucoNorm®

(repaglinide)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Tableau 1 – RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg	Cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs, amberlite (polacriline-potassium), povidone (polyvidone), glycérol à 85 %, stéarate de magnésium, méglumine, poloxamère (0,5 mg), oxyde de fer jaune (1 mg) ou oxyde de fer rouge (2 mg).  <i>Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

GlucoNorm® (repaglinide) est indiqué :

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

Si l'essai adéquat d'un traitement combiné ne permet pas de contrôler la glycémie, il faut envisager la fin de ce traitement et prendre en considération d'autres antihyperglycémifiants, y compris l'insuline. On doit baser cette décision sur des évaluations cliniques et des tests de laboratoire réguliers.

Quand on commence à traiter le diabète de type 2, il faut insister sur le fait que le régime alimentaire et l'exercice sont la principale forme de traitement. La restriction calorique, la perte de poids et l'exercice sont essentiels chez le patient diabétique obèse. Un régime alimentaire approprié et l'exercice, à eux seuls, peuvent s'avérer efficaces pour contrôler la glycémie et les symptômes de l'hyperglycémie. En plus d'encourager l'activité physique régulière, on doit déterminer les facteurs de risque cardiovasculaire et prendre des mesures correctrices, si possible.

Si ce programme thérapeutique ne réussit pas à diminuer les symptômes et/ou la glycémie, le traitement par GlucoNorm<sup>®</sup> doit être interrompu. On doit envisager l'utilisation d'un autre hypoglycémiant oral ou d'insuline. L'utilisation de GlucoNorm<sup>®</sup> doit être considérée par le médecin et par le patient comme un traitement supplémentaire et non comme un substitut au régime alimentaire, ni comme un moyen pratique pour éviter des restrictions diététiques. De plus, il se peut que la perte du contrôle glycémique déjà atteint par un régime alimentaire seul ne soit que passagère et qu'elle ne nécessite l'administration de GlucoNorm<sup>®</sup> que sur une courte période.

**Gériatrie :** GlucoNorm<sup>®</sup> peut être administré aux patients de 65 ans et plus sans surveillance ou soins particuliers, à l'exception des patients souffrant de troubles rénaux, hépatiques ou autres, comme l'indique la section *Mises en garde et précautions*. GlucoNorm<sup>®</sup> 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 les sections *Mises en garde et précautions - Populations particulières*, *Mode d'action et pharmacologie clinique* et *Surveillance et examens de laboratoire*.

**Pédiatrie :** Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients âgés de moins de 18 ans. Voir la section *Mises en garde et précautions*.

## CONTRE-INDICATIONS

GlucoNorm<sup>®</sup> (repaglinide) est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses ingrédients. Pour la liste complète, voir la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie;
- chez les patients présentant une acidocétose diabétique, avec ou sans coma. Cet état devrait être traité avec de l'insuline;
- chez les patients atteints du diabète de type 1;
- chez les patients souffrant d'un trouble hépatique grave;
- chez les patients prenant le gemfibrozil. (Voir *Précautions, Interactions médicamenteuses*.)

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Généralités**

GlucNorm<sup>®</sup> (repaglinide) est efficace comme régulateur prandial du glucose et devrait être pris avant les repas (2, 3 ou 4 fois par jour). Par conséquent, si un repas est sauté ou retardé, la dose de GlucNorm<sup>®</sup> devrait être sautée ou retardée, selon le cas.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir la section *Toxicologie*.

### **Appareil cardiovasculaire**

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

Au cours des essais cliniques, l'incidence des effets cardiovasculaires graves liés au traitement par le repaglinide était plus élevée que celle du glyburide, mais moins élevée que celle du glipizide. Voir la section *Essais cliniques*.

### **Système endocrinien et métabolisme**

**Hypoglycémie :** GlucNorm<sup>®</sup> peut causer une hypoglycémie. La sélection appropriée des patients, la posologie ainsi que les directives données aux patients sont importantes pour éviter des épisodes d'hypoglycémie. L'insuffisance hépatique peut causer des taux élevés de repaglinide sanguin et peut aussi réduire la capacité gluconéogène. Ces deux phénomènes augmentent le risque de graves réactions d'hypoglycémie.

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

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

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

Il est également plus probable qu'une hypoglycémie survienne après des exercices prolongés ou épuisants, après l'ingestion d'alcool ou quand on prend plus d'un hypoglycémiant.

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

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Les insuffisants hépatiques peuvent être exposés à des concentrations de repaglinide plus élevées que celles observées chez les patients dont la fonction hépatique est normale et qui prennent des doses habituelles de repaglinide. GlucoNorm<sup>®</sup> doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. On doit appliquer des intervalles prolongés entre les ajustements posologiques pour permettre une évaluation complète de la réponse (voir *Pharmacocinétique*). GlucoNorm<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients souffrant d'un trouble hépatique grave.

### **Système nerveux**

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

### **Insuffisance rénale**

Normalement, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale de GlucoNorm<sup>®</sup> chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Cependant, on doit porter une attention particulière aux augmentations subséquentes de GlucoNorm<sup>®</sup> chez les patients diabétiques de type 2 qui présentent une altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale nécessitant l'hémodialyse (voir *Pharmacocinétique*).

### **Considérations préopératoires**

Voir la section *Système endocrinien et métabolisme - Perte de contrôle glycémique*.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** GlucoNorm<sup>®</sup> n'est pas recommandé pendant la grossesse. L'innocuité de GlucoNorm<sup>®</sup> chez les femmes enceintes n'a pas été établie (voir la section *Toxicologie*).

**Femmes qui allaitent:** L'innocuité de GlucoNorm<sup>®</sup> chez les femmes qui allaitent n'a pas été établie. Au cours d'études de reproduction chez le rat, des taux décelables de repaglinide ont été retrouvés dans le lait maternel des rates, et une diminution de la glycémie a été observée chez leurs petits. On ignore si GlucoNorm<sup>®</sup> est excrété dans le lait humain. GlucoNorm<sup>®</sup> n'est pas recommandé aux femmes qui allaitent, en raison du risque d'hypoglycémie pour les nourrissons (voir *Toxicologie*). Il faut envisager le traitement par l'insuline.

**Pédiatrie :** L'administration de GlucoNorm<sup>®</sup> à des enfants n'est pas recommandée, puisque l'innocuité de ce médicament n'a pas été établie chez cette catégorie de patients. Aucune étude n'a été effectuée sur GlucoNorm<sup>®</sup> chez des patients d'âge pédiatrique.

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

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

### **Surveillance et examens de laboratoire**

En plus de l'autosurveillance du glucose sanguin ou urinaire par le patient, le médecin doit surveiller la glycémie pour déterminer la dose efficace minimale. Une surveillance périodique est nécessaire pour déceler un échec primaire (effet hypoglycémiant insuffisant à la dose maximale recommandée) et un échec secondaire (perte d'efficacité après une période initiale d'efficacité). On devrait envisager de surveiller plus étroitement la glycémie des patients qui présentent un risque accru d'hypoglycémie ou qui risquent de perdre leur contrôle glycémique (voir la section *Mises en garde et précautions - Système endocrinien et métabolisme*). Les taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1C</sub>) sont utiles pour le suivi de la réponse à long terme.

Une évaluation de la fonction hépatique devrait être effectuée avant le début du traitement et périodiquement chez les patients dont la fonction hépatique est diminuée.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

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

Au cours des essais comparatifs de un an, l'incidence des manifestations n'était pas supérieure à 1 %, sauf pour les douleurs thoraciques (1,8 %) et l'angine (1,8 %). L'incidence totale des

autres manifestations cardiovasculaires (hypertension, anomalies de l'ECG, infarctus du myocarde, arythmies et palpitations) était  $\leq 1\%$  et n'était pas différente entre GlucoNorm<sup>®</sup> et les médicaments de comparaison.

L'incidence de l'ensemble des manifestations cardiovasculaires graves, y compris l'ischémie, était un peu plus élevée pour le repaglinide (4 %) que pour les sulfonylurées (3 %) dans le cadre des essais cliniques comparatifs contrôlés. Dans les essais contrôlés de un an, GlucoNorm<sup>®</sup> n'était pas associé à un taux de mortalité plus élevé que ceux observés avec les autres hypoglycémifiants oraux.

**Tableau 2 - Résumé des manifestations cardiovasculaires graves (% du nombre total de patients)**

	GlucoNorm <sup>®</sup>	SU*
<b>Nombre total de patients exposés</b>	1228	498
Manifestations CV graves	4 %	3 %
Manifestations cardiaques ischémiques	2 %	2 %
Décès dus aux manifestations CV	0,5 %	0,4 %

\* glyburide et glipizide

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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

GlucoNorm<sup>®</sup> (repaglinide) a été administré à 2931 sujets dans le monde au cours d'essais cliniques. Environ 1500 de ces sujets atteints de diabète de type 2 ont été traités durant au moins 3 mois, 1000, durant au moins 6 mois et 800, durant au moins un an. La majorité de ces sujets (1228) ont reçu GlucoNorm<sup>®</sup> à raison de 0,5 mg à 4 mg trois fois par jour, à l'heure des repas, dans le cadre de l'un des cinq essais contrôlés avec un traitement actif, d'une durée de un an. Les médicaments de comparaison de ces essais de un an étaient des sulfonylurées (SU) orales.

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

20 % de ceux recevant une SU.

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

**Tableau 3 – EFFETS INDÉSIRABLES APPARUS PENDANT LE TRAITEMENT PAR GLUCONORM® À UNE FRÉQUENCE ≥ 1 % AYANT UN LIEN POSSIBLE OU PROBABLE**

EFFET	GlucNorm® n = 1228	SU n = 597	GlucNorm® n = 352	PLACEBO n = 108
	Études contrôlées par un traitement actif		Études contrôlées par un placebo	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Troubles oculaires</b>				
Vision anormale	5 (< 1,0)	2 (< 1,0)	7 (2,0)	1 (< 1,0)
<b>Troubles généraux</b>				
Fatigue	21 (1,7)	4 (< 1,0)	9 (2,6)	3 (2,8)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée	11 (< 1,0)	7 (1,2)	6 (1,7)	-*
Constipation	7 (< 1,0)	6 (1,0)	4 (1,1)	-*
Douleurs abdominales	12 (1,0)	6 (1,0)	4 (1,1)	1 (< 1,0)
Flatulence	7 (< 1,0)	2 (< 1,0)	4 (1,1)	-*
Nausées	12 (1,0)	7 (1,2)	4 (1,1)	2 (1,9)
Dyspepsie	13 (1,1)	5 (< 1,0)	-*	-*
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalée	28 (2,3)	12 (2,0)	9 (2,6)	1 (< 1,0)
Étourdissements	16 (1,3)	9 (1,5)	8 (2,3)	3 (2,8)
Tremblements	14 (1,1)	6 (1,0)	1 (< 1,0)	-*
<b>Trouble du métabolisme et de la nutrition</b>				
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)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Sudation accrue	13 (1,1)	4 (< 1,0)	-*	-*

\* Aucun effet observé

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

**Troubles cardiovasculaires**

Au cours des essais comparatifs de un an, l'incidence de chaque manifestation cardiovasculaire

ayant un lien possible ou probable avec le médicament étudié était inférieure à 1 %.

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

**Tableau 4 – Résumé des manifestations cardiovasculaires graves (% du nombre total de patients)**

	<b>GlucoNorm®</b>	<b>SU*</b>
<b>Nombre total de patients exposés</b>	1228	498
Manifestations CV graves	4 %	3 %
Manifestations cardiaques ischémiques	2 %	2 %
Décès dus aux manifestations CV	0,5 %	0,4 %

\* glyburide et glipizide

**Troubles oculaires :** Trouble de la vue très rare

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

**Troubles gastro-intestinaux :** Vomissements

**Troubles hépatobiliaires :** Dysfonction hépatique grave

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

**Troubles du système immunitaire :** Allergie

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

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

**Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

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

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

### **Effets indésirables observés depuis la commercialisation du médicament**

Les effets suivants ont été rapportés de façon spontanée sur une période de dix ans d'expérience clinique courante avec GlucoNorm<sup>®</sup> (de 1998 à 2008), qui représente un total de 7 979 136 années-patients.

**Troubles oculaires :** trouble de la vue

**Troubles gastro-intestinaux :** douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, constipation, nausées

**Troubles hépatobiliaires :** dysfonction hépatique, élévation des enzymes hépatiques

**Troubles du système immunitaire :** très rares cas d'allergie et de réactions anaphylactiques

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

Depuis la commercialisation, de rares rapports spontanés ont fait état d'une hypoglycémie grave survenue chez des patients prenant en même temps du repaglinide et du gemfibrozil.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** hypersensibilité (érythème, démangeaisons, éruption cutanée, urticaire)

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicamenteuses graves**

L'administration concomitante du gemfibrozil et du repaglinide est contre-indiquée (voir la section *Contre-indications* et le Tableau 5 de la section *Interactions médicament-médicament*).

### **Aperçu**

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

De plus, les médicaments suivants, administrés en concomitance avec le repaglinide, ont fait l'objet d'études chez des volontaires en bonne santé. Voici les résultats de ces études :

### **Interactions médicament-médicament**

*Le choix des médicaments apparaissant dans ce tableau est fondé sur des rapports de cas ou des*

études d'interactions médicamenteuses, ou encore sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (soit les médicaments qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Gemfibrozil	EC	SSC 8,1 fois plus élevée C <sub>max</sub> 2,4 fois plus élevée ↑ t <sub>1/2</sub> , passant de 1,3 à 3,7 heures	La coadministration de gemfibrozil (600 mg), un inhibiteur du CYP2C8 et du OATP1B1, et d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide (après 3 jours de traitement par 600 mg de gemfibrozil 2 fois par jour) a entraîné la multiplication de la SSC du repaglinide par 8,1 et la prolongation de sa demi-vie, qui est passée de 1,3 h à 3,7 h. L'administration concomitante du gemfibrozil et du repaglinide est contre-indiquée (voir <i>Contre-indications.</i> )
Itraconazole	EC	SSC 1,4 fois plus élevée	La coadministration d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4, et d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide (le 3 <sup>e</sup> jour d'un traitement comportant une dose initiale de 200 mg d'itraconazole, suivie de 100 mg 2 fois par jour) a entraîné une multiplication de la SSC du repaglinide par 1,4.
Gemfibrozil et itraconazole	EC	SSC 19 fois plus élevée ↑ t <sub>1/2</sub> , passant de 1,3 à 6,1 heures	La coadministration de gemfibrozil et d'itraconazole avec du repaglinide a entraîné le multiplication de la SSC du repaglinide par 19 et la prolongation de sa demi-vie, qui est passée de 1,3 h à 6,1 h. La concentration plasmatique de repaglinide à 7 h était 28,6 fois plus élevée avec l'administration concomitante de gemfibrozil, et 70,4 fois plus élevée avec l'association de gemfibrozil et d'itraconazole.
Kétoconazole	EC	SSC 1,2 fois plus élevée C <sub>max</sub> 1,2 fois plus élevée	La coadministration de 200 mg de kétoconazole, un inhibiteur puissant et compétitif du CYP3A4, et d'une dose unique de 2 mg de repaglinide (après 4 jours de traitement par du kétoconazole, à raison de 200 mg 1 fois par jour) à des sujets sains a causé des augmentations de l'ordre de 15 % et de 16 % des valeurs associées au repaglinide. La C <sub>max</sub> est passée 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.

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Rifampicine	EC	<p><u>Coadministration</u>  ↓ SSC de 32 % à 48 %  ↓ C<sub>max</sub> de 26 % à 17 %</p> <p><u>Administration de repaglinide seul après 6 jours de traitement par la rifampicine</u>  ↓ SSC de 80 %  ↓ C<sub>max</sub> de 79 %</p>	<p>La coadministration de 600 mg de rifampicine et d'une dose unique de 4 mg de repaglinide (après 6 jours de traitement par la rifampicine, à raison de 600 mg 1 fois par jour) a provoqué une diminution de 32 % de la SSC et de 26 % de la C<sub>max</sub>. En effet, la C<sub>max</sub> est passée 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>Au cours d'une autre étude, la coadministration de 600 mg de rifampicine et d'une dose unique de 4 mg de repaglinide (après 6 jours de traitement par la rifampicine, à raison de 600 mg 1 fois par jour) a entraîné une diminution de 48 % de la SSC et de 17 % de la C<sub>max</sub> du repaglinide. Cette fois-ci, la SSC est passée de 54 ng/ml•h à 28 ng/ml•h, et la C<sub>max</sub>, de 35 ng/ml à 29 ng/ml.</p> <p>Le repaglinide, administré seul (après 7 jours de traitement par la rifampicine, à raison de 600 mg 1 fois par jour), a entraîné une diminution de 80 % de la SSC du repaglinide et de 79 % de sa C<sub>max</sub>. La SSC est passée de 54 ng/ml•h à 11 ng/ml•h, et la C<sub>max</sub>, de 35 ng/ml à 7,5 ng/ml.</p>
Clarithromycine	EC	<p>SSC 1,4 fois plus élevée  C<sub>max</sub> 1,7 fois plus élevée</p>	<p>La coadministration de 250 mg de clarithromycine, un puissant inhibiteur du CYP3A4, et d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide (après 4 jours de traitement par la clarithromycine, à raison de 250 mg 2 fois par jour) a causé une augmentation de 40 % de la SSC et de 67 % de la C<sub>max</sub> du repaglinide. La SSC est passée de 5,3 ng/ml•h à 7,5 ng/ml•h et la C<sub>max</sub>, de 4,4 ng/ml à 7,3 ng/ml.</p>
Cyclosporine	EC	<p>SSC 2,5 fois plus élevée  C<sub>max</sub> 1,8 fois plus élevée</p>	<p>La coadministration de cyclosporine, un inhibiteur du CYP3A4 et un puissant inhibiteur du OATP1B1, a entraîné une augmentation de 175 % du pic plasmatique moyen de repaglinide (0,25 mg), et la surface totale sous la courbe de la concentration en fonction du temps était 244 % plus élevée qu'avec le placebo.</p>

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
Triméthoprim	EC	SSC 1,6 fois plus élevée $C_{max}$ 1,4 fois plus élevée	La coadministration de 160 mg de triméthoprim et d'une dose unique de 0,25 mg de repaglinide (après 2 jours de traitement par le triméthoprim à raison de 160 mg 2 fois par jour les 2 premiers jours, et d'une dose de 160 mg le 3 <sup>e</sup> jour) a entraîné une augmentation de 61 % de la SSC du repaglinide et de 41 % de sa $C_{max}$ . Dans ce cas, la SSC est passée de 5,9 ng/ml•h à 9,6 ng/ml•h, et la $C_{max}$ , de 4,7 ng/ml à 6,6 ng/ml. L'administration concomitante de triméthoprim et de repaglinide devrait être évitée.
Contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/lévonorgestrel)	EC		Une étude clinique de pharmacocinétique chez des volontaires en bonne santé a démontré que la coadministration de contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/lévonorgestrel) n'avait pas modifié la biodisponibilité totale du repaglinide de manière cliniquement pertinente, bien que les pics de repaglinide aient été atteints plus tôt. De même, le repaglinide n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la biodisponibilité du lévonorgestrel, mais des effets sur la biodisponibilité de l'éthinyloestradiol ne peuvent être exclus.
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant du repaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Bêta-bloquants	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant du repaglinide. Ils peuvent aussi masquer les symptômes d'hypoglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.

<b>Classe de médicaments</b>	<b>Référence</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Inhibiteurs de l'ECA	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant du repaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie.
Autres antidiabétiques	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant du repaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie.
Salicylés, p. ex. aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant du repaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Octréotide	T	Il peut accroître l'effet hypoglycémiant du repaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation de ce médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Stéroïdes anabolisants	T	Ils peuvent accroître l'effet hypoglycémiant du repaglinide.	Il faut suivre le patient pour détecter une hypoglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Diurétiques thiazidiques	T	Ils peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Danazol	T	Il peut réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation de ce médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.

Classe de médicaments	Référence	Effet	Commentaire clinique
			pas compromis.
Hormones thyroïdiennes	T	Elles peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie.
Sympathomimétiques	T	Ils peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital	T	Ils peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.
Cortico-stéroïdes	T	Ils peuvent réduire l'effet hypoglycémiant du repaglinide et potentialiser l'hyperglycémie.	Il faut suivre le patient pour détecter une hyperglycémie. En cas d'administration ou de cessation d'un tel médicament chez un patient sous GlucoNorm <sup>®</sup> , il faut suivre le patient pour s'assurer que son contrôle glycémique n'est pas compromis.

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

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **Interactions médicament-examen de laboratoire**

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

### **Interactions médicament-mode de vie**

L'alcool peut intensifier ou prolonger l'effet hypoglycémiant du repaglinide.

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il n'y a pas de schéma posologique fixe pour le traitement du diabète de type 2 avec GlucoNorm<sup>®</sup> (repaglinide).

Les doses de GlucoNorm<sup>®</sup> sont habituellement prises dans les 15 minutes précédant le repas, mais elles peuvent être prises n'importe quand dans les 30 minutes avant le repas. Les patients qui sautent un repas (ou prennent un repas additionnel) doivent être avisés de sauter (ou d'ajouter) une dose pour ce repas.

L'administration à court terme de GlucoNorm<sup>®</sup> pourrait se révéler suffisante dans les cas de perte transitoire de contrôle chez les patients qui répondent habituellement bien à leur régime alimentaire.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Dose initiale**

Pour les patients non traités auparavant avec un antidiabétique ou ceux dont le taux d'HbA<sub>1C</sub> est < 8 %, la dose initiale est de 0,5 mg.

Pour les patients traités auparavant avec des hypoglycémiantes ou dont le taux d'HbA<sub>1C</sub> est ≥ 8 %, la dose initiale est de 1 ou 2 mg avant chaque repas.

#### **Remplacement d'un autre traitement**

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

### **Ajustement**

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

### **Traitement d'entretien**

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

On devrait suivre l'efficacité à long terme du traitement par des évaluations du taux d'HbA<sub>1C</sub> tous les 3 mois. Ne pas suivre un schéma posologique approprié risque de précipiter une hypoglycémie ou une hyperglycémie. Les patients qui ne suivent pas leur régime alimentaire ou leur traitement médicamenteux tel qu'ils ont été prescrits sont plus susceptibles de présenter une réponse insatisfaisante, y compris des épisodes d'hypoglycémie.

Quand les patients sous contrôle glycémique serré sautent un repas, le risque d'hypoglycémie est moindre avec GlucoNorm<sup>®</sup> qu'avec un hypoglycémiant ayant une demi-vie plus longue.

### **Traitement d'association**

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

### **Dose oubliée**

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

## **SURDOSAGE**

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

avec ces doses élevées.

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

GlucNorm<sup>®</sup> (repaglinide) est un hypoglycémiant oral destiné au traitement du diabète de type 2. Le repaglinide est un sécrétagogue de l'insuline à action de courte durée qui diminue la glycémie (mesurée par l'HbA<sub>1C</sub> et la glycémie à jeun) et qui est efficace dans la régulation des pics glycémiques prandiaux (liés aux repas). Le repaglinide réduit la glycémie en stimulant la libération d'insuline par le pancréas. Cette action est tributaire des cellules bêta fonctionnelles des îlots pancréatiques. La libération d'insuline est un effet glucodépendant, qui diminue de pair avec la glycémie.

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

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

### **Pharmacocinétique**

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

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

l'albumine sérique humaine étaient supérieures à 98 %.

**Métabolisme** : Après une administration orale ou IV, le repaglinide est complètement métabolisé par biotransformation oxydative et par conjugaison directe avec de l'acide glucuronique. Les métabolites principaux sont un acide dicarboxylique oxydé (M<sub>2</sub>), l'amine aromatique (M<sub>1</sub>) et l'acyl-glucuronide (M<sub>7</sub>). Il a été démontré que le système enzymatique du cytochrome P-450, notamment le 2C8 et le 3A4, intervient dans la N-désalkylation du repaglinide en M<sub>2</sub> et l'oxydation subséquente en M<sub>1</sub>. Les métabolites ne contribuent pas à l'effet hypoglycémiant du repaglinide.

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

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

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

**Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques de GlucoNorm®**

PARAMÈTRE	PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 <sup>a</sup>
<b>ASC<sub>0-24h</sub> (ng/ml•h)</b> 0,5 mg 1 mg 2 mg 4 mg	<b>Moyenne (ET)</b> 68,9 (154,4) 125,8 (129,8) 152,4 (89,6) 447,4 (211,3)
<b>Cmax<sub>0-5h</sub> (ng/ml)</b> 0,5 mg 1 mg 2 mg 4 mg	<b>Moyenne (ET)</b> 9,8 (10,2) 18,3 (9,1) 26,0 (13,0) 65,8 (30,1)
<b>Tmax<sub>0-5h</sub> (h)</b> 0,5 à 4 mg	<b>Moyennes (extrêmes des ET)</b> 1,0 à 1,4 (0,3 à 0,5)
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b> 0,5 à 4 mg	<b>Moyennes (extrêmes)</b> 1,0 à 1,4 (0,4 à 8,0)
CL basée sur administration IV (l/h)	38 (16)
V <sub>eq</sub> basé sur administration IV (l)	31 (12)

PARAMÈTRE	PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2 <sup>a</sup>
Biodisponibilité absolue (%)	56 (9)

<sup>a</sup> : dose préprandiale trois fois par jour

ET = écart type

CL = clairance corporelle totale

V<sub>eq</sub> = volume de distribution à l'état d'équilibre

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

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

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

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

**Insuffisance rénale** : On a évalué la pharmacocinétique du repaglinide à des doses uniques et

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

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

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

GlucNorm<sup>®</sup> (repaglinide) doit être conservé entre 15 °C et 25 °C. Le protéger de l'humidité.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GlucNorm<sup>®</sup> (repaglinide) se présente en comprimés biconvexes, non sécables, de 0,5 mg (blancs), 1 mg (jaunes) ou 2 mg (pêche). Le symbole du taureau Novo Nordisk (Apis) est gravé en relief sur les comprimés et leur couleur en indique la teneur. Toutes les teneurs sont offertes en flacons de 100 comprimés.

**Ingrédients non médicinaux :** cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs, amberlite (polacriline-potassium), povidone (polyvidone), glycérol à 85 %, stéarate de magnésium, méglumine, poloxamère (0,5 mg), oxyde de fer jaune (1 mg) ou oxyde de fer rouge (2 mg).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

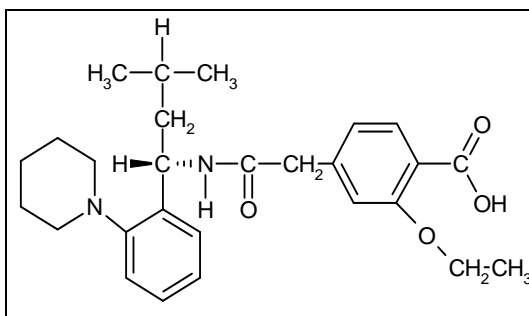
Dénomination commune : Repaglinide

Nom chimique : Acide (+)-2-éthoxy- $\alpha$ [[*(S)*- $\alpha$ -isobutyl-o-piperidinobenzyl] carbamoyl]-*p*-toluique

Formule moléculaire :  $C_{27} H_{36} N_2 O_4$

Masse moléculaire : 452,6

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et plan des essais

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

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

**Tableau 1 – GlucoNorm<sup>®</sup> vs placebo : GJ, GPP et HbA<sub>1c</sub> moyennes**

GJ, GPP et HbA <sub>1c</sub>						
	GJ (mmol/l)		GPP (mmol/l)		HbA <sub>1c</sub> (%)	
	<u>PL</u>	<u>R</u>	<u>PL</u>	<u>R</u>	<u>PL</u>	<u>R</u>
<b>Valeur initiale</b>	11,96	12,23	13,62	14,54	8,1	8,5
<b>Variation (entre la première et la dernière visite)</b>	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 et à contrôle placebo a été mené chez 362 patients traités durant 24 semaines. L'efficacité des doses préprandiales de 1 mg et 4 mg a été démontrée par la réduction de la glycémie à jeun et celle de l'HbA<sub>1c</sub> à la fin de l'étude. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> des patients traités par GlucoNorm<sup>®</sup> (les 2 groupes recevant 1 mg et 4 mg combinés) à la fin de l'étude était inférieur à celui des patients recevant le placebo, et ce, de 2,1 % chez les patients n'ayant pas reçu d'hypoglycémiant oraux auparavant et de 1,7 % chez les patients en ayant reçu auparavant. Au cours de cet essai à doses fixes, les patients n'ayant jamais reçu d'hypoglycémiant oraux ainsi que ceux ayant une glycémie relativement bien contrôlée au

départ ( $HbA_{1C} < 8\%$ ) ont présenté une plus forte diminution de la glycémie et une fréquence plus élevée d'épisodes d'hypoglycémie. Les patients ayant auparavant été traités et qui présentaient un taux initial d' $HbA_{1C} \geq 8\%$  ont signalé de l'hypoglycémie à la même fréquence que ceux recevant le placebo. Le remplacement des hypoglycémiant oraux utilisés auparavant par GlucoNorm<sup>®</sup> n'a provoqué aucun gain pondéral moyen chez les patients. Le gain pondéral moyen des patients traités par GlucoNorm<sup>®</sup> qui n'avaient pas reçu auparavant de sulfonyles était de 3,3 %.

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

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

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

**Tableau 2 - Traitement par GlucoNorm<sup>®</sup> et la metformine : Variation moyenne de l' $HbA_{1C}$  et de la GJ en trois mois de traitement**

	GlucoNorm <sup>®</sup>	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 d'une durée de 24 semaines auquel ont participé 252 patients ayant déjà été traités par une sulfonyle ou la metformine ( $HbA_{1C} > 7,0\%$ ) a permis de comparer le traitement par GlucoNorm<sup>®</sup> et celui par la rosiglitazone à leur utilisation en association. En comparaison avec les monothérapies, le traitement d'association a entraîné une amélioration significativement

supérieure du contrôle glycémique. Les effets du traitement d'association sur la glycémie ont permis de réduire la dose quotidienne totale de GlucoNorm<sup>®</sup> et celle de la rosiglitazone. Le groupe recevant le traitement d'association a présenté une efficacité plus grande avec la moitié de la dose quotidienne médiane de GlucoNorm<sup>®</sup> et de rosiglitazone que les groupes recevant l'un ou l'autre de ces produits en monothérapie. L'augmentation pondérale moyenne liée au traitement d'association, au traitement par GlucoNorm<sup>®</sup> et à celui par la rosiglitazone était respectivement de 4,4 kg, de 1,6 kg et de 2,3 kg.

**Tableau 3 - Traitement par GlucoNorm<sup>®</sup> et la metformine : Variation moyenne de l'HbA<sub>1C</sub> et de la GJ en 24 semaines de traitement**

	GlucoNorm <sup>®</sup>	Association	Rosiglitazone
n	59	126	55
HbA <sub>1C</sub> (%)	-0,17	-1,43*	-0,56
n	57	122	56
GJ (mmol/l)	-3,01	-5,24*	-3,70

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

#### **Traitement d'association avec la rosiglitazone**

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

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

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

**Tableau 4 – Traitement par GlucoNorm<sup>®</sup> et la rosiglitazone : Épisodes d'hypoglycémie, œdème périphérique et changement de poids**

	GlucoNorm <sup>®</sup>	Association	Rosiglitazone
Épisode d'hypoglycémie mineure (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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### ÉTUDES ANIMALES

#### Pharmacodynamique

**Tableau 5 – Modèles pharmacologiques animaux et résultats des études**

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

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

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

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

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

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

**Tableau 6 – Études de toxicité à long terme**

Espèce/souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<b>Toxicité subchronique</b>				
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 <sup>e</sup> semaine)	<u>Morts</u> : Aucun effet lié au traitement. <u>Signes cliniques</u> : Aucun effet lié au traitement. <u>Conclusions</u> : Aucun effet lié au traitement.
Souris Chbb : NMRI  10M, 10F/dose, âgés de 42 jours, 20,6 à 29,2 g	Alimentation	13	0, 30, 120, 480	Aucun effet du traitement sur la mortalité, les signes cliniques, le poids des organes, la pathologie macroscopique et microscopique. La consommation d'aliments a diminué dans les semaines 1 à 2 pour les mâles et dans les semaines 1 à 7 pour les femelles, sans que ce soit lié à la dose. Diminutions du gain pondéral chez tous les groupes (12 à 14 % pour le groupe à dose élevée). Consommation d'eau accrue dans le groupe 30 mg/kg. <u>Laboratoire</u> : augmentations des taux de phosphatase alcaline secondaire au traitement chez les mâles à dose élevée, les valeurs de glycogène hépatique ont diminué chez tous les mâles traités, et chez les femelles à doses modérées et élevées.
Rat Chbb : Thom  20M, 20F/groupe femelles : 150 à 180 g mâles : 180 à 250 g	Alimentation	13 sem., groupes de récupération de 6 sem. après 13 semaines de traitement (10 animaux/ groupe)	0, 30, 60, 120, 240	Aucun effet du traitement sur la mortalité, la consommation d'eau, l'ophtalmologie, la fréquence cardiaque, l'hématologie, le sang fécal occulte, la pathologie macroscopique, les poids des organes, l'histopathologie ou la cytologie de la moelle osseuse. <u>Signes cliniques</u> : Apparence non soignée durant les 2 premières semaines de traitement pour les groupes de 120 et 240 mg/kg. La consommation d'aliments a légèrement diminué chez les mâles (tous les groupes) et les femelles à dose élevée; plus forte diminution du gain pondéral chez le groupe à dose élevée; augmentation du poids hépatique chez les femelles et du poids cardiaque (femelles à dose élevée). <u>Laboratoire</u> : Augmentations de la phosphatase alcaline secondaires au traitement dans deux groupes à dose élevée (réversible); GPT diminuée, diminution de la leucine arylamidase (femelles seulement), glycogène hépatique (groupes à dose élevée seulement), augmentation du cholestérol total (femelles) et de l'amylase (femelles, deux groupes à dose élevée). Toutes les modifications des valeurs de laboratoire ont été réversibles et statistiquement non significatives en général. <u>Conclusions</u> : 120 mg probablement la dose maximale tolérée.

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

**Tableau 7 – Carcinogénicité**

Espèce/ souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement (sem.)	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Souris CD-1  50M, 50F	Alimentation	104	0, 50, 170, 500	<u>Morts</u> : 271 morts prématurées. Les mâles traités à dose élevée ont présenté une légère augmentation de la mortalité comparativement aux contrôles. <u>Signes cliniques</u> : Diminutions du poids corporel jusqu'à concurrence de 11 % observées à des doses de 170 et 500 mg. <u>Tumeurs/lésions</u> : Pas de signe de potentiel tumorigène, pas d'indication d'effets toxiques non néoplasiques. <u>Conclusions</u> : Pas de potentiel carcinogène.

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

**Tableau 8 – Reproduction et tératologie**

Espèce/ souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<b>Études de fertilité – segment I</b>				
Rat Chbb : Thom  F0 : 24M, 24F F1 : 1M, 1F par portée	Gavage	F0 : JPN22  F1 : JG14 à JG16	M-O : 1, 30, 300 F-O : 1, 30, 80 -Administration avant reproduction et prolongée pour les femelles durant la lactation.  F <sub>0</sub> Administration : M = +10 sem. jusqu'à l'accouplement F = +2 sem. jusqu'au JG22	<p><u>Effets parentaux</u> : Diminution du gain pondéral (mâles et femelles dans les groupes à dose élevée). Pas d'effet sur la reproduction ou la fertilité.</p> <p>Chez les femelles à dose élevée, diminution des corps jaunes et des sites d'implantation, résorptions accrues, réduction du nombre de naissances vivantes et réduction de la survie foetale.</p> <p><u>Effets sur la progéniture</u> : Développement anormal des membres causant une démarche anormale.</p> <p><u>Conclusions (aucun effet discernable)</u> : F<sub>0</sub> : M : 1 mg/kg; F : 30 mg/kg; F<sub>1</sub> : M : &lt; 1 mg/kg; F : 1 mg/kg</p>

Espèce/ souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<b>Études de toxicité embryonnaire – segment II</b>				
Rat Chbb : Thom  36F (en gestation)	Gavage	Jours 7 à 16. Certains rates sacrifiées au JG22. Les autres ont mené la gestation jusqu'à la mise bas naturelle.	0, 0,5, 5, 80	<u>Effets maternels</u> : Diminution significative du gain pondéral et de la consommation d'aliments (dose élevée) et légère diminution à la dose de 5 mg/kg. Pour les rates sacrifiées au JG22, il y a eu une augmentation du nombre de résorptions totales et prématurées et de la perte postimplantation chez le groupe à dose élevée. <u>Effets sur la progéniture</u> : Pas de malformations; cependant, des retards de l'ossification liés à la dose et une diminution du gain pondéral postsevrage chez les mâles aux deux doses les plus élevées. <u>Conclusions (aucun effet discernable)</u> : F : 0,5 mg/kg; Embryon/foetus : 0,5 mg/kg
Lapin Chbb : HM 21F (en gestation)	Gavage	Jours 6 à 18 : Mères sacrifiées au JG29	0, 0,1, 0,25, 0,9	<u>Effets maternels</u> : Augmentation de la consommation d'aliments et du gain pondéral chez les groupes à dose modérée et élevée; fréquence accrue des avortements et des résorptions chez le groupe à dose élevée. <u>Effets sur la progéniture</u> : Fréquence plus élevée de malformations et de variations squelettiques chez le groupe à dose élevée. <u>Conclusions (aucun effet discernable)</u> : F : 0,1 mg/kg; Embryon/foetus : 0,1 mg/kg
<b>Études de toxicité péri-postnatales – segment III</b>				
Rat Chbb : Thom  23F (en gestation) 4F (en gestation pour l'analyse du lait) contrôle et dose élevée	Gavage	Du jour 16 PC jusqu'à jour 22 PP; groupe d'allaitement croisé aussi inclus	0, 0,5, 5, 30, 80;	<u>Effets maternels</u> : Diminution du gain pondéral chez les deux groupes à dose élevée. <u>Effets sur la progéniture</u> : Augmentation de la mortalité postnatale liée à la dose, diminution du gain pondéral, développement anormal des membres chez deux groupes à dose élevée et retard de l'ouverture vaginale chez trois groupes à dose élevée. La progéniture sous allaitement croisé a aussi présenté un développement anormal des membres. Réduction de la capacité reproductrice de la progéniture chez les groupes à dose élevée; les groupes à dose modérée non affectés, cependant les corps jaunes, les sites d'implantation et les foetus viables ont été affectés à 5 mg/kg ou plus. <u>Conclusions (aucun effet discernable)</u> : F : 5 mg/kg; Embryon/foetus : < 0,5 mg/kg
Rat Chbb : Thom  13F (en gestation)	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 la progéniture</u> : Pas d'altération du développement durant l'embryogenèse et la fœtogenèse précoce. Pas d'indication de difformités des os longs si le traitement est limité aux 2 premiers trimestres (JG 1 à 16). <u>Conclusions</u> : Le moment critique semble se produire à la gestation avancée et/ou au début de la lactation.

Espèce/ souche Groupe initial	Méthode d'admini- stration	Durée du traitement	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Rat Chbb : Thom  25F (en gestation)	Gavage	Intervalles : JG 7 à 22 JPN 1 à 21  Analyses de radiographies squelettiques faites en <i>post-partum</i> (semaines 4, 6 et 10).	0, 80	<u>Effets sur la progéniture</u> : Difformités osseuses modérées à graves à la 4 <sup>e</sup> semaine postnatale, s'atténuant graduellement jusqu'à la semaine 10. L'exposition durant la lactation a produit une déformation osseuse persistante modérée à grave. La radiographie a confirmé la chondromalacie et une croissance inhibée des bourgeons ostéogéniques. <u>Conclusions</u> : Altération de la chondrogenèse due à l'effet pharmacodynamique.
Rat Chbb : Thom  6F (en gestation)	Gavage	JG7 à JPN7	0, 80 80 + 10 % eau glucosée 80 + streptozocine	Observation de difformités anticipées des membres; l'évaluation de la glycémie a démontré des valeurs statistiquement moins élevées chez les femelles traitées, mais les animaux recevant le supplément de glucose n'ont présenté aucune diminution.
Rat Chbb : Thom  32F (en gestation)	Gavage	Intervalles : JG 17 à 22 (G2) PP 1 à 14 (G3) JG 17 – PP 14 (G4)	0 ou 80	<u>Effets maternels</u> : Mortalité élevée chez mères G3 durant les 4 premiers jours <i>post-partum</i> . Les signes cliniques chez les mères G2 et G4 ont été reliés à une hypoglycémie grave et à des diminutions de la glycémie chez les mères traitées durant la gestation seulement. <u>Effets sur la progéniture</u> : Diminution de la glycémie chez la progéniture G3 et G4. Les analyses radiographiques ont confirmé des difformités squelettiques chez 40 % du groupe G2 et chez 100 % des groupes G3 et G4. <u>Conclusions</u> : le repaglinide passe dans le lait.

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

Étant donné que les études de reproduction animale ne prédisent pas toujours la réponse chez l'humain, l'utilisation de GlucoNorm<sup>®</sup> 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. Wolffenbuttel BHR, Nijst L, Sels JPJE, Menheere PPCA, Muller PG. Effects of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 113-116.
4. Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Clinical practice guidelines for treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1992;147:697-712.
5. Raskin P, McGill J, Hale P, Khutoryansky N, Santiago, O. Repaglinide/Rosiglitazone Combination Therapy of Type 2 Diabetes. *DIABETES, Abstracts from ADA 61<sup>st</sup> Scientific Sessions, June 2001, Vol 50, Supp 2*
6. Marbury T, Ruckle JL, Hatorp P et al. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2000; 67(1): 7-15.
7. Bidstrup TB, Damkier P, Olsen AK, Ekblom M, Karlsson A, Brøsen K. The impact of CYP2C8 polymorphism and grapefruit juice on the pharmacokinetics of repaglinide. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(1):49-57.
8. Kalliokoski A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(3):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 6alpha-hydroxylase activity in human liver microsomes. *Biochemical Pharmacology* 2002; 64(11):1579-1589.
  15. Lecointre, K, Furlan V, Taburet A.M. In vitro effects of tacrolimus on human cytochrome P450. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2002; 455-460
  16. Niwa T, Yamamoto S, Saito M, Shiraga T, Takagi A. Effect of Cyclosporine and Tacrolimus on Cytochrome P450 Activities in Human Liver Microsomes. *The Pharmaceutical Society of Japan* 2007; 127(1): 209-216
  17. Turk T., Pietruck F., Dolff S., Kriben A., Janseen O.E., Mann K., Philipp T., Heemann U. and Witzke O. Repaglinide in the Management of New-Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation. *American journal of Transplantation* 2006; 6: 842-846
  18. Hatorp V. and Thomsen MS. Drug interaction studies with repaglinide on digoxin or theophylline pharmacokinetics and cimetidine on repaglinide pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 40; 184
  19. Hatorp V., Hansen Kristian T. and Thomsen M.S. Influence of Drugs Interacting with CYP3A4 on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of the Prandial Glucose Regulator Repaglinide. *J. Clin. Pharmacol.* 2003; 43;649
  20. Rosenberg M.A., Strange P., Chohen A. Assessment of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between warfarin and repaglinide [abstract]. *Diabetes* 48 suppl. 1:A356, 1999.

## Important : À lire attentivement

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

GlucoNorm<sup>®</sup>

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

Antidiabétique oral

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament

GlucoNorm<sup>®</sup> est utilisé :

afin de réduire la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie ne peut être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire et l'exercice seuls (monothérapie);

en combinaison avec la metformine pour réduire la glycémie chez les patients dont la glycémie ne peut pas être contrôlée par le régime alimentaire, l'exercice et la metformine seule;

en combinaison avec la rosiglitazone chez les patients qui ne peuvent pas prendre de metformine et dont la glycémie ne peut pas être contrôlée par le régime alimentaire, l'exercice et la prise de rosiglitazone ou de GlucoNorm<sup>®</sup> seul.

##### Effets de ce médicament

GlucoNorm<sup>®</sup> est un antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète. Il agit en stimulant la libération d'insuline par le pancréas, ce qui réduit le taux de sucre dans le sang et l'urine.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser GlucoNorm<sup>®</sup>

Ne prenez pas GlucoNorm<sup>®</sup> :

si vous savez que vous êtes allergique au repaglinide ou à tout autre ingrédient de GlucoNorm<sup>®</sup>;

si vous souffrez d'acidocétose diabétique (accumulation de cétones dans le sang et l'urine);

si vous avez le diabète de type 1;

si vous avez une maladie grave du foie;

si vous prenez du gemfibrozil (un médicament utilisé pour diminuer les taux élevés de lipides dans le sang).

##### Ingrédient médicinaux

Repaglinide

##### Ingrédients non médicinaux

Cellulose microcristalline

Hydrogénophosphate de calcium

Amidon de maïs

Amberlite (polacriline potassique)

Povidone (polyvidone)

Glycérol

Stéarate de magnésium

Méglumine  
Poloxamère (0,5 mg)  
Oxyde de fer jaune (1 mg)  
Oxyde de fer rouge (2 mg)

#### Formes posologiques

GlucoNorm<sup>®</sup> est offert dans des flacons de 100 comprimés en trois concentrations :  
0,5 mg (comprimés blancs);  
1 mg (comprimés jaunes);  
2 mg (comprimés pêche).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

GlucoNorm<sup>®</sup> peut causer une hypoglycémie (glycémie trop basse).

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

Les signes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre : sueurs froides, peau pâle et froide, maux de tête, battements cardiaques rapides, nausée ou vomissement, difficulté à se concentrer.

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

Avant de prendre GlucoNorm<sup>®</sup>, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :  
avez déjà eu une allergie ou une intolérance à un médicament ou à une substance quelconque;  
avez déjà eu des problèmes de foie ou de rein;  
êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être,  
allaitez;  
avez plus de 75 ans.

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

L'alcool peut intensifier l'effet de GlucoNorm<sup>®</sup> sur la glycémie et, par conséquent, réduire votre capacité de vous concentrer. Si tel est le cas, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

#### Interactions médicamenteuses graves

L'administration de GlucoNorm<sup>®</sup> (repaglinide) avec le gemfibrozil (utilisé pour traiter les taux élevés de lipides dans le sang) est contre-indiquée.

De nombreux médicaments modifient la façon dont le glucose agit dans le corps, ce qui peut influencer votre dose de GlucoNorm<sup>®</sup>. Voici la liste des médicaments les plus fréquents qui sont

susceptibles d'avoir un effet sur votre traitement avec GlucoNorm® :

les inhibiteurs de la monoamine oxydase;  
les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et certaines maladies du cœur);  
les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et certaines conditions de cœur);  
les salicylés (p. ex. acide acétylsalicylique);  
l'octréotide;  
les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés pour soulager la douleur);  
les stéroïdes anabolisants et les corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'anémie et l'inflammation);  
les contraceptifs oraux (utilisés pour prévenir la grossesse);  
les diurétiques thiazidiques (qui favorisent l'élimination de l'eau);  
le danazol (utilisé pour traiter les kystes mammaires et l'endométriose);  
les hormones thyroïdiennes (pour les patients dont la production d'hormones thyroïdiennes est insuffisante);  
les sympathomimétiques (utilisés pour traiter l'asthme);  
la clarithromycine, le triméthoprime et la rifampicine (des antibiotiques);  
l'itraconazole et le kétoconazole (des antifongiques);  
le gemfibrozil (utilisé pour traiter les taux élevés de lipides dans le sang);  
la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital (utilisés pour traiter les crises épileptiques ou convulsives);  
les médicaments sans ordonnance ou en vente libre utilisés, par exemple, pour maîtriser l'appétit ou l'asthme, ou soulager le rhume, la toux, le rhume des foins ou les problèmes de sinus;  
l'alcool.

Le jus de pamplemousse peut accroître l'effet de GlucoNorm®.

Avisez votre médecin si vous avez récemment pris l'un de ces médicaments ou tout médicament obtenu sans ordonnance.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### *Mode d'emploi de GlucoNorm®*

Votre médecin vous a prescrit GlucoNorm® en fonction de vos besoins. Suivez rigoureusement ses directives concernant la prise de GlucoNorm®.

Les comprimés GlucoNorm® doivent être pris avec les repas, habituellement dans les 15 minutes précédant le repas. Toutefois, ils peuvent être pris jusqu'à 30 minutes avant le repas.

### Surdosage

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

Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez prendre des comprimés de glucose, du sucre ou une boisson sucrée, puis vous reposer.

Si vous avez pris trop de GlucoNorm®, contactez immédiatement votre médecin, un centre antipoison ou l'urgence de l'hôpital le plus proche.

### Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de GlucoNorm®, ne la prenez pas. Attendez votre prochain

repas pour prendre votre dose habituelle.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires suivants peuvent apparaître pendant le traitement avec GlucoNorm® :

### Effets très fréquents

hypoglycémie (glycémie trop basse)

Si votre glycémie est trop basse ou si vous éprouvez l'un des symptômes de l'hypoglycémie (sueurs froides, peau pâle et froide, mal de tête, rythme cardiaque accéléré, nausée ou difficulté à se concentrer), prenez un comprimé de glucose ou une boisson ou collation très sucrée, puis reposez-vous.

### Effets fréquents

hyperglycémie (glycémie trop élevée)

Si votre glycémie est trop élevée ou si vous ressentez l'un des symptômes de l'hyperglycémie (uriner souvent, soif, peau sèche et bouche sèche), communiquez avec votre médecin.

troubles de la vue

douleurs abdominales

nausée

vomissements

constipation

### Effets Peu fréquent

fonction anormale du foie

allergie

démangeaisons

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hypoglycémie		✓
	Hyperglycémie		✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	Mal de tête intense soudain ou aggravation d'un mal de tête, étourdissements, fatigue ou sueurs accrues			✓
	Diarrhée, constipation, gaz, nausée ou douleurs abdominales		✓	
Peu fréquent	Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue			✓
	Douleur ou sensation de pression dans la poitrine et/ou essoufflement			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez un effet inattendu pendant le traitement par GlucoNorm<sup>®</sup>, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

*Comment conserver GlucoNorm<sup>®</sup>*

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

GlucoNorm<sup>®</sup> doit être conservé entre 15 et 25 °C, ce qui correspond habituellement à la température ambiante. Ne conservez pas GlucoNorm<sup>®</sup> dans des endroits humides comme la pharmacie de la salle de bain. Conservez-le dans son flacon d'origine, le bouchon bien fermé.

N'utilisez pas GlucoNorm<sup>®</sup> après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

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

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

### Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789

par la poste au :

Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice postal 0701D

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à

[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://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.*

## PLUS D'INFORMATION

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Novo Nordisk Canada Inc., au 1-800-465-4334.

Ce feuillet a été rédigé par Novo Nordisk Canada Inc.

Fabriqué par :

Pour plus de renseignements, s'adresser à :

Novo Nordisk Canada Inc.

Mississauga (Ontario) Canada

L4W 5L6

1 • 800 • 465 • 4334

[www.novonordisk.ca](http://www.novonordisk.ca)

Dernière révision : juin 2010

