

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 0,5 mg, comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 0,5 mg de répaglinide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

Les comprimés de répaglinide sont blancs, ronds, bombés et gravés avec le logo de Novo Nordisk (taureau Apis).

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

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

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

#### Dose initiale

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

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

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

## Dose d'entretien

La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg, à prendre aux principaux repas.  
La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg.

## Populations particulières

### *Patients âgés*

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans.

### *Insuffisance rénale*

Le répaglinide n'est pas affecté en cas d'altération de la fonction rénale (voir rubrique 5.2). Huit pour cent d'une dose de répaglinide est excrétée par les reins et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez ces patients.

### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

### *Patients débilités ou dénutris*

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

### *Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux*

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

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

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du répaglinide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## Mode d'administration

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

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

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

## **4.3 Contre-indications**

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

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Généralités

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

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

##### Hypoglycémie

Le répaglinide peut, comme les autres insulino-sécrétagogues, induire une hypoglycémie.

##### Association avec d'autres insulino-sécrétagogues

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

Le répaglinide agit par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique avec une courte durée d'action sur les cellules  $\beta$ . L'utilisation du répaglinide en cas d'échec secondaire d'un autre insulino-sécrétagogue n'a pas été évaluée dans les essais cliniques.

Il n'a été réalisé aucun essai évaluant l'association avec d'autres insulino-sécrétagogues.

##### Association avec l'insuline Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ou avec les thiazolidinediones

Des essais en association avec l'insuline NPH ou les thiazolidinediones ont été réalisés. Cependant, le rapport bénéfice risque reste à établir en comparaison avec d'autres associations thérapeutiques.

##### Association avec la metformine

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

##### Syndrome coronarien aigu

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

##### Utilisation concomitante d'autres substances

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

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Un certain nombre de médicaments est connu pour interagir avec le métabolisme du répaglinide. Les interactions possibles doivent donc toujours être prises en compte par le médecin :

Les données *in vitro* montrent que le répaglinide est essentiellement métabolisé par le CYP2C8, mais également par le CYP3A4. Les données cliniques chez des volontaires sains confirment le fait que le CYP2C8 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du répaglinide, le CYP3A4 jouant un rôle mineur. La contribution relative du CYP3A4 peut néanmoins augmenter si le CYP2C8 est inhibé. Par conséquent, le métabolisme, et donc la clairance du répaglinide, peuvent être modifiés par les substances inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450. Un suivi particulier devra être entrepris lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 et du 3A4 sont administrés simultanément avec le répaglinide.

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

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

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

L'administration concomitante de triméthoprim (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC, de la  $C_{max}$  et du  $t_{1/2}$  du répaglinide (respectivement de 1,6 fois, 1,4 fois et 1,2 fois) sans effets statistiquement significatifs sur la glycémie. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose sub-thérapeutique de répaglinide. Comme le profil de sécurité de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprim, l'utilisation concomitante de triméthoprim et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 mais également du CYP2C8, agit à la fois comme inducteur et comme inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un pré-traitement de sept jours par la rifampicine (600 mg), suivi par l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 4 mg) au septième jour a réduit l'ASC de 50 % (résultat de l'action inductrice et inhibitrice combinée). Lorsque le répaglinide a été administré 24 heures après la dernière dose de rifampicine, une réduction de 80 % de l'ASC du répaglinide a été observée (action inductrice seule). L'administration concomitante de rifampicine et de répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la dose du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inhibitrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à deux semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la

carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis, puissent présenter un effet similaire.

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

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

Lors d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (30 mg/kg/jour, pendant 4 jours), un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du CYP3A4, et de répaglinide (dose unique de 0,5 mg) a conduit à une augmentation de 2,3 fois (90 % IC [2,03-2,63]) de l'exposition systémique au répaglinide (ASC) par rapport au contrôle, de 1,6 fois (90 % IC [1,42-1,84]) la  $C_{max}$  du répaglinide et à une faible diminution significative des valeurs de la glycémie. Dans la mesure où cette interaction n'a pas été établie pour des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médicaux attentifs doivent être réalisés (voir rubrique 4.4).

Dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de *clopidogrel* (dose de charge de 300 mg), un inhibiteur du CYP2C8, a augmenté l'exposition du répaglinide ( $ASC_{0-\infty}$ ) de 5,1 fois et une administration continue (dose journalière de 75 mg) a augmenté l'exposition du répaglinide ( $ASC_{0-\infty}$ ) de 3,9 fois. Une faible diminution significative des valeurs glycémiques a été observée. Comme le profil de sécurité du traitement concomitant n'a pas été étudié chez ces patients, l'utilisation concomitante du *clopidogrel* et du répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

Les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

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

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

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

En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide,

le patient devra être surveillé avec soin afin de détecter toute modification du contrôle glycémique.

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

#### Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide chez la femme enceinte. Le répaglinide doit être évité pendant la grossesse.

#### Allaitement

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide durant l'allaitement. Le répaglinide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Les données issues des études effectuées chez l'animal évaluant les effets sur le développement embryon-fœtal et la descendance ainsi que l'excrétion dans le lait sont décrites à la rubrique 5.3.

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

NovoNorm n'a aucun effet direct sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais peut entraîner des hypoglycémies.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les fluctuations de la glycémie, par exemple les hypoglycémies. La survenue de tels effets dépend de facteurs individuels, tels que les habitudes alimentaires, la posologie, l'exercice physique et le stress.

#### Liste tabulée des effets indésirables

L'expérience acquise avec le répaglinide et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants. La fréquence est définie comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Réactions allergiques*	Très rare
Troubles du métabolisme et de la	Hypoglycémie	Fréquent

nutrition	Coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Anomalies de la réfraction*	Très rare
Affections cardiaques	Maladie cardiovasculaire	Rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée	Fréquent
	Vomissements, constipation	Très rare
	Nausées	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques*	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypersensibilité*	Fréquence indéterminée

\* voir rubrique Description de certains effets indésirables ci-dessous

#### Description de certains effets indésirables

##### *Réactions allergiques*

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

##### *Anomalies de la réfraction*

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

##### *Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques*

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

##### *Hypersensibilité*

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Le répaglinide a été administré avec une augmentation hebdomadaire des doses de 4 à 20 mg quatre fois par jour sur une période de 6 semaines. Aucun problème de sécurité ne s'est posé. Durant cette étude l'hypoglycémie était prévenue par augmentation de l'apport calorique. Un surdosage relatif peut donc se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré avec apparition de symptômes d'hypoglycémie



(vertiges, transpiration, tremblements, maux de tête, etc.). En cas de survenue de tels symptômes, des mesures adaptées doivent être prises pour corriger l'hypoglycémie (prise de glucides par voie orale). Les hypoglycémies plus sévères avec convulsions, perte de connaissance ou coma doivent être traitées par administration intraveineuse de glucose.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines, code ATC : A10BX02

#### Mécanisme d'action

Le répaglinide est un sécrétagogue oral à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, un effet qui dépend du bon fonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques.

Le répaglinide ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules  $\beta$  via une protéine cible différente des autres sécrétagogues. Les cellules  $\beta$  sont ainsi dépolarisées, entraînant l'ouverture des canaux calciques. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ .

#### Effets pharmacodynamiques

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

#### Efficacité et sécurité clinique

Une baisse de la glycémie dépendante de la dose a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu des doses de répaglinide comprises entre 0,5 et 4 mg.

Les résultats des études cliniques ont montré que le répaglinide avait une efficacité optimale quand il était administré avant chaque repas principal (administration préprandiale).

Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas.

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

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal si bien que sa concentration plasmatique augmente rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Après avoir atteint ce maximum, la concentration plasmatique diminue rapidement.

La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63 % (CV 11 %).

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

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

### Distribution

La pharmacocinétique du répaglinide est caractérisée par un faible volume de distribution de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires). Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98 %).

### Élimination

Le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures du sang. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ.

Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif.

Les métabolites du répaglinide sont principalement excrétés par la bile. Une fraction très réduite (moins de 8 %) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 1 % du répaglinide est retrouvé dans les fèces.

### Groupes de patients particuliers

Le degré d'exposition au répaglinide est augmenté chez les patients présentant une insuffisance hépatique et chez les patients diabétiques de type 2 âgés. L'aire sous la courbe ( $\pm$  DS) après une exposition à une dose unique de 2 mg (4 mg chez les patients insuffisants hépatiques) était de 31,4 ng/ml x heure (28,3) chez les volontaires sains, 304,9 ng/ml x heure (228,0) chez les patients insuffisants hépatiques et 117,9 ng/ml x heure (83,8) chez les patients âgés diabétiques de type 2. Après un traitement de 5 jours par le répaglinide (2 mg x 3/jour) chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine : 20 – 39 ml/min), les résultats montrent une augmentation significative de 2 fois de l'exposition (ASC) et de la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

#### *Population pédiatrique*

Aucune donnée n'est disponible.

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

Le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène lors des études effectuées chez l'animal. Une embryotoxicité et un développement anormal des membres chez les fœtus et nouveaux-nés ont été observés chez des rates exposées à de fortes doses à la fin de la gestation et durant la période d'allaitement. Le répaglinide a été détecté dans le lait des animaux.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (E460)  
Hydrogénophosphate de calcium anhydre  
Amidon de maïs  
Potassium polacrilin  
Povidone (polyvidone)  
Glycérol 85 %  
Stéarate de magnésium  
Mégлумine  
Poloxamère

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) contenant respectivement 30, 90, 120 ou 270 comprimés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danemark

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/98/076/004-006, EU/1/98/076/023

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 17 août 1998  
Date du dernier renouvellement : 23 juillet 2008

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 1 mg, comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 1 mg de répaglinide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

Les comprimés de répaglinide sont jaunes, ronds, bombés et gravés avec le logo de Novo Nordisk (taureau Apis).

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

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

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

#### Dose initiale

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

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

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

### Dose d'entretien

La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg, à prendre aux principaux repas.  
La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Le répaglinide n'est pas affecté en cas d'altération de la fonction rénale (voir rubrique 5.2). Huit pour cent d'une dose de répaglinide est excrétée par les reins et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez ces patients.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Patients débilisés ou dénutris*

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

#### *Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux*

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

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

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du répaglinide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

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

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

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

### **4.3 Contre-indications**

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

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Généralités

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

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

##### Hypoglycémie

Le répaglinide peut, comme les autres insulino-sécrétagogues, induire une hypoglycémie.

##### Association avec d'autres insulino-sécrétagogues

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

Le répaglinide agit par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique avec une courte durée d'action sur les cellules  $\beta$ . L'utilisation du répaglinide en cas d'échec secondaire d'un autre insulino-sécrétagogue n'a pas été évaluée dans les essais cliniques.

Il n'a été réalisé aucun essai évaluant l'association avec d'autres insulino-sécrétagogues.

##### Association avec l'insuline Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ou avec les thiazolidinediones

Des essais en association avec l'insuline NPH ou les thiazolidinediones ont été réalisés. Cependant, le rapport bénéfice risque reste à établir en comparaison avec d'autres associations thérapeutiques.

##### Association avec la metformine

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

##### Syndrome coronarien aigu

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

##### Utilisation concomitante d'autres substances

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

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Un certain nombre de médicaments est connu pour interagir avec le métabolisme du répaglinide. Les interactions possibles doivent donc toujours être prises en compte par le médecin :

Les données *in vitro* montrent que le répaglinide est essentiellement métabolisé par le CYP2C8, mais également par le CYP3A4. Les données cliniques chez des volontaires sains confirment le fait que le CYP2C8 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du répaglinide, le CYP3A4 jouant un rôle mineur. La contribution relative du CYP3A4 peut néanmoins augmenter si le CYP2C8 est inhibé. Par conséquent, le métabolisme, et donc la clairance du répaglinide, peuvent être modifiés par les substances inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450. Un suivi particulier devra être entrepris lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 et du 3A4 sont administrés simultanément avec le répaglinide.

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

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

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

L'administration concomitante de triméthoprime (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC, de la  $C_{max}$  et du  $t_{1/2}$  du répaglinide (respectivement de 1,6 fois, 1,4 fois et 1,2 fois) sans effets statistiquement significatifs sur la glycémie. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose sub-thérapeutique de répaglinide. Comme le profil de sécurité de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprime, l'utilisation concomitante de triméthoprime et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 mais également du CYP2C8, agit à la fois comme inducteur et comme inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un pré-traitement de sept jours par la rifampicine (600 mg), suivi par l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 4 mg) au septième jour a réduit l'ASC de 50 % (résultat de l'action inductrice et inhibitrice combinée). Lorsque le répaglinide a été administré 24 heures après la dernière dose de rifampicine, une réduction de 80 % de l'ASC du répaglinide a été observée (action inductrice seule). L'administration concomitante de rifampicine et de répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la dose du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inhibitrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à deux semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la



carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis, puissent présenter un effet similaire.

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

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

Lors d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (30 mg/kg/jour, pendant 4 jours), un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du CYP3A4, et de répaglinide (dose unique de 0,5 mg) a conduit à une augmentation de 2,3 fois (90 % IC [2,03-2,63]) de l'exposition systémique au répaglinide (ASC) par rapport au contrôle, de 1,6 fois (90 % IC [1,42-1,84]) la  $C_{\max}$  du répaglinide et à une faible diminution significative des valeurs de la glycémie. Dans la mesure où cette interaction n'a pas été établie pour des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médicaux attentifs doivent être réalisés (voir rubrique 4.4).

Dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de *clopidogrel* (dose de charge de 300 mg), un inhibiteur du CYP2C8, a augmenté l'exposition du répaglinide ( $ASC_{0-\infty}$ ) de 5,1 fois et une administration continue (dose journalière de 75 mg) a augmenté l'exposition du répaglinide ( $ASC_{0-\infty}$ ) de 3,9 fois. Une faible diminution significative des valeurs glycémiques a été observée. Comme le profil de sécurité du traitement concomitant n'a pas été étudié chez ces patients, l'utilisation concomitante du *clopidogrel* et du répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

Les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

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

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

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

En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide,

le patient devra être surveillé avec soin afin de détecter toute modification du contrôle glycémique.

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

#### Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide chez la femme enceinte. Le répaglinide doit être évité pendant la grossesse.

#### Allaitement

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide durant l'allaitement. Le répaglinide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Les données issues des études effectuées chez l'animal évaluant les effets sur le développement embryon-fœtal et la descendance ainsi que l'excrétion dans le lait sont décrites à la rubrique 5.3.

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

NovoNorm n'a aucun effet direct sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais peut entraîner des hypoglycémies.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les fluctuations de la glycémie, par exemple les hypoglycémies. La survenue de tels effets dépend de facteurs individuels, tels que les habitudes alimentaires, la posologie, l'exercice physique et le stress.

#### Liste tabulée des effets indésirables

L'expérience acquise avec le répaglinide et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants. La fréquence est définie comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Réactions allergiques*	Très rare
Troubles du métabolisme et de la	Hypoglycémie	Fréquent

nutrition	Coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Anomalies de la réfraction*	Très rare
Affections cardiaques	Maladie cardiovasculaire	Rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée	Fréquent
	Vomissements, constipation	Très rare
	Nausées	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques*	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypersensibilité*	Fréquence indéterminée

\* voir rubrique Description de certains effets indésirables ci-dessous

#### Description de certains effets indésirables

##### *Réactions allergiques*

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

##### *Anomalies de la réfraction*

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

##### *Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques*

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

##### *Hypersensibilité*

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Le répaglinide a été administré avec une augmentation hebdomadaire des doses de 4 à 20 mg quatre fois par jour sur une période de 6 semaines. Aucun problème de sécurité ne s'est posé. Durant cette étude l'hypoglycémie était prévenue par augmentation de l'apport calorique. Un surdosage relatif peut donc se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré avec apparition de symptômes d'hypoglycémie

(vertiges, transpiration, tremblements, maux de tête, etc.). En cas de survenue de tels symptômes, des mesures adaptées doivent être prises pour corriger l'hypoglycémie (prise de glucides par voie orale). Les hypoglycémies plus sévères avec convulsions, perte de connaissance ou coma doivent être traitées par administration intraveineuse de glucose.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines, code ATC : A10BX02

#### Mécanisme d'action

Le répaglinide est un sécrétagogue oral à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, un effet qui dépend du bon fonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques.

Le répaglinide ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules  $\beta$  via une protéine cible différente des autres sécrétagogues. Les cellules  $\beta$  sont ainsi dépolarisées, entraînant l'ouverture des canaux calciques. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ .

#### Effets pharmacodynamiques

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

#### Efficacité et sécurité clinique

Une baisse de la glycémie dépendante de la dose a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu des doses de répaglinide comprises entre 0,5 et 4 mg.

Les résultats des études cliniques ont montré que le répaglinide avait une efficacité optimale quand il était administré avant chaque repas principal (administration préprandiale).

Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas.

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

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal si bien que sa concentration plasmatique augmente rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Après avoir atteint ce maximum, la concentration plasmatique diminue rapidement.

La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63 % (CV 11 %).

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

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

### Distribution

La pharmacocinétique du répaglinide est caractérisée par un faible volume de distribution de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires). Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98 %).

### Élimination

Le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures du sang. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ.

Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif.

Les métabolites du répaglinide sont principalement excrétés par la bile. Une fraction très réduite (moins de 8 %) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 1 % du répaglinide est retrouvé dans les fèces.

### Groupes de patients particuliers

Le degré d'exposition au répaglinide est augmenté chez les patients présentant une insuffisance hépatique et chez les patients diabétiques de type 2 âgés. L'aire sous la courbe ( $\pm$  DS) après une exposition à une dose unique de 2 mg (4 mg chez les patients insuffisants hépatiques) était de 31,4 ng/ml x heure (28,3) chez les volontaires sains, 304,9 ng/ml x heure (228,0) chez les patients insuffisants hépatiques et 117,9 ng/ml x heure (83,8) chez les patients âgés diabétiques de type 2. Après un traitement de 5 jours par le répaglinide (2 mg x 3/jour) chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine : 20 – 39 ml/min), les résultats montrent une augmentation significative de 2 fois de l'exposition (ASC) et de la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

#### *Population pédiatrique*

Aucune donnée n'est disponible.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

Le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène lors des études effectuées chez l'animal. Une embryotoxicité et un développement anormal des membres chez les fœtus et nouveaux-nés ont été observés chez des rates exposées à de fortes doses à la fin de la gestation et durant la période d'allaitement. Le répaglinide a été détecté dans le lait des animaux.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Cellulose microcristalline (E460)  
Hydrogénophosphate de calcium anhydre  
Amidon de maïs  
Potassium polacrilin  
Povidone (polyvidone)  
Glycérol 85 %  
Stéarate de magnésium  
Mégлумine  
Poloxamère  
Oxyde de fer jaune (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) contenant respectivement 30, 90, 120 ou 270 comprimés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danemark

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/98/076/011-013, EU/1/98/076/024

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 17 août 1998  
Date du dernier renouvellement : 23 juillet 2008

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 2 mg, comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 2 mg de répaglinide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

Les comprimés de répaglinide sont couleur pêche, ronds, bombés et gravés avec le logo de Novo Nordisk (taureau Apis).

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

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

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

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

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

#### Dose initiale

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

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

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



### Dose d'entretien

La dose unitaire maximale recommandée est de 4 mg, à prendre aux principaux repas.  
La dose journalière totale maximale ne doit pas excéder 16 mg.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients de plus de 75 ans.

#### *Insuffisance rénale*

Le répaglinide n'est pas affecté en cas d'altération de la fonction rénale (voir rubrique 5.2). Huit pour cent d'une dose de répaglinide est excrétée par les reins et la clairance plasmatique totale du produit est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Comme la sensibilité à l'insuline est par ailleurs augmentée chez les patients diabétiques présentant une insuffisance rénale, il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez ces patients.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Patients débilisés ou dénutris*

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

#### *Patients prenant d'autres antidiabétiques oraux*

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

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

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du répaglinide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

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

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

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

### **4.3 Contre-indications**

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

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Généralités

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

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

##### Hypoglycémie

Le répaglinide peut, comme les autres insulino-sécrétagogues, induire une hypoglycémie.

##### Association avec d'autres insulino-sécrétagogues

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

Le répaglinide agit par l'intermédiaire d'un site de fixation spécifique avec une courte durée d'action sur les cellules  $\beta$ . L'utilisation du répaglinide en cas d'échec secondaire d'un autre insulino-sécrétagogue n'a pas été évaluée dans les essais cliniques.

Il n'a été réalisé aucun essai évaluant l'association avec d'autres insulino-sécrétagogues.

##### Association avec l'insuline Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ou avec les thiazolidinediones

Des essais en association avec l'insuline NPH ou les thiazolidinediones ont été réalisés. Cependant, le rapport bénéfice risque reste à établir en comparaison avec d'autres associations thérapeutiques.

##### Association avec la metformine

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

##### Syndrome coronarien aigu

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

##### Utilisation concomitante d'autres substances

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

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Un certain nombre de médicaments est connu pour interagir avec le métabolisme du répaglinide. Les interactions possibles doivent donc toujours être prises en compte par le médecin :

Les données *in vitro* montrent que le répaglinide est essentiellement métabolisé par le CYP2C8, mais également par le CYP3A4. Les données cliniques chez des volontaires sains confirment le fait que le CYP2C8 est la principale enzyme impliquée dans le métabolisme du répaglinide, le CYP3A4 jouant un rôle mineur. La contribution relative du CYP3A4 peut néanmoins augmenter si le CYP2C8 est inhibé. Par conséquent, le métabolisme, et donc la clairance du répaglinide, peuvent être modifiés par les substances inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450. Un suivi particulier devra être entrepris lorsque des inhibiteurs du CYP2C8 et du 3A4 sont administrés simultanément avec le répaglinide.

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

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

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

L'administration concomitante de triméthoprim (160 mg deux fois par jour), un inhibiteur modéré du CYP2C8, et de répaglinide (dose unique de 0,25 mg) a entraîné une augmentation de l'ASC, de la  $C_{max}$  et du  $t_{1/2}$  du répaglinide (respectivement de 1,6 fois, 1,4 fois et 1,2 fois) sans effets statistiquement significatifs sur la glycémie. Cette absence d'effet pharmacodynamique a été observée avec une dose sub-thérapeutique de répaglinide. Comme le profil de sécurité de cette association n'a pas été étudié pour des doses supérieures à 0,25 mg de répaglinide et 320 mg de triméthoprim, l'utilisation concomitante de triméthoprim et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

La rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4 mais également du CYP2C8, agit à la fois comme inducteur et comme inhibiteur du métabolisme du répaglinide. Un pré-traitement de sept jours par la rifampicine (600 mg), suivi par l'administration concomitante de répaglinide (dose unique de 4 mg) au septième jour a réduit l'ASC de 50 % (résultat de l'action inductrice et inhibitrice combinée). Lorsque le répaglinide a été administré 24 heures après la dernière dose de rifampicine, une réduction de 80 % de l'ASC du répaglinide a été observée (action inductrice seule). L'administration concomitante de rifampicine et de répaglinide peut par conséquent nécessiter un ajustement de la dose du répaglinide qui doit être basé sur le suivi attentif de la glycémie, non seulement lors de l'initiation du traitement par la rifampicine (forte action inhibitrice), mais également au cours du traitement (action inductrice et inhibitrice combinée) et à l'arrêt du traitement (action inductrice seule), et ce, jusqu'à deux semaines environ après l'arrêt de la rifampicine, lorsque l'action inductrice de la rifampicine a disparu. Il n'est pas exclu que d'autres inducteurs comme par exemple la phénytoïne, la

carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis, puissent présenter un effet similaire.

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

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

Lors d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de déférasirox (30 mg/kg/jour, pendant 4 jours), un inhibiteur modéré du CYP2C8 et du CYP3A4, et de répaglinide (dose unique de 0,5 mg) a conduit à une augmentation de 2,3 fois (90 % IC [2,03-2,63]) de l'exposition systémique au répaglinide (ASC) par rapport au contrôle, de 1,6 fois (90 % IC [1,42-1,84]) la  $C_{max}$  du répaglinide et à une faible diminution significative des valeurs de la glycémie. Dans la mesure où cette interaction n'a pas été établie pour des doses supérieures à 0,5 mg de répaglinide, l'utilisation concomitante de déférasirox et de répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médicaux attentifs doivent être réalisés (voir rubrique 4.4).

Dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de *clopidogrel* (dose de charge de 300 mg), un inhibiteur du CYP2C8, a augmenté l'exposition du répaglinide ( $ASC_{0-\infty}$ ) de 5,1 fois et une administration continue (dose journalière de 75 mg) a augmenté l'exposition du répaglinide ( $ASC_{0-\infty}$ ) de 3,9 fois. Une faible diminution significative des valeurs glycémiques a été observée. Comme le profil de sécurité du traitement concomitant n'a pas été étudié chez ces patients, l'utilisation concomitante du *clopidogrel* et du répaglinide doit être évitée. Si une utilisation concomitante est nécessaire, un suivi glycémique et médical attentif doit être réalisé (voir rubrique 4.4).

Les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

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

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

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

En cas d'administration ou de suppression de ces médicaments chez un patient prenant du répaglinide,

le patient devra être surveillé avec soin afin de détecter toute modification du contrôle glycémique.

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

#### Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide chez la femme enceinte. Le répaglinide doit être évité pendant la grossesse.

#### Allaitement

Il n'y a aucune étude sur l'utilisation de répaglinide durant l'allaitement. Le répaglinide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

Les données issues des études effectuées chez l'animal évaluant les effets sur le développement embryon-fœtal et la descendance ainsi que l'excrétion dans le lait sont décrites à la rubrique 5.3.

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

NovoNorm n'a aucun effet direct sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais peut entraîner des hypoglycémies.

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les fluctuations de la glycémie, par exemple les hypoglycémies. La survenue de tels effets dépend de facteurs individuels, tels que les habitudes alimentaires, la posologie, l'exercice physique et le stress.

#### Liste tabulée des effets indésirables

L'expérience acquise avec le répaglinide et les autres antidiabétiques a mis en évidence les effets indésirables suivants. La fréquence est définie comme suit : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Réactions allergiques*	Très rare
Troubles du métabolisme et de la	Hypoglycémie	Fréquent

nutrition	Coma hypoglycémique et perte de connaissance hypoglycémique	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Anomalies de la réfraction*	Très rare
Affections cardiaques	Maladie cardiovasculaire	Rare
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, diarrhée	Fréquent
	Vomissements, constipation	Très rare
	Nausées	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques*	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hypersensibilité*	Fréquence indéterminée

\* voir rubrique Description de certains effets indésirables ci-dessous

#### Description de certains effets indésirables

##### *Réactions allergiques*

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

##### *Anomalies de la réfraction*

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

##### *Fonction hépatique anormale, augmentation des enzymes hépatiques*

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

##### *Hypersensibilité*

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Le répaglinide a été administré avec une augmentation hebdomadaire des doses de 4 à 20 mg quatre fois par jour sur une période de 6 semaines. Aucun problème de sécurité ne s'est posé. Durant cette étude l'hypoglycémie était prévenue par augmentation de l'apport calorique. Un surdosage relatif peut donc se traduire par un effet hypoglycémiant exagéré avec apparition de symptômes d'hypoglycémie

(vertiges, transpiration, tremblements, maux de tête, etc.). En cas de survenue de tels symptômes, des mesures adaptées doivent être prises pour corriger l'hypoglycémie (prise de glucides par voie orale). Les hypoglycémies plus sévères avec convulsions, perte de connaissance ou coma doivent être traitées par administration intraveineuse de glucose.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, autres médicaments réduisant le glucose sanguin, excluant les insulines, code ATC : A10BX02

#### Mécanisme d'action

Le répaglinide est un sécrétagogue oral à action rapide. Le répaglinide abaisse fortement la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas, un effet qui dépend du bon fonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques.

Le répaglinide ferme les canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules  $\beta$  via une protéine cible différente des autres sécrétagogues. Les cellules  $\beta$  sont ainsi dépolarisées, entraînant l'ouverture des canaux calciques. L'entrée massive de calcium induit alors une sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ .

#### Effets pharmacodynamiques

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

#### Efficacité et sécurité clinique

Une baisse de la glycémie dépendante de la dose a été mise en évidence chez les patients diabétiques de type 2 ayant reçu des doses de répaglinide comprises entre 0,5 et 4 mg.

Les résultats des études cliniques ont montré que le répaglinide avait une efficacité optimale quand il était administré avant chaque repas principal (administration préprandiale).

Les comprimés sont habituellement pris dans les 15 minutes précédant le repas mais le moment de la prise peut varier entre immédiatement avant le repas et jusqu'à 30 minutes avant le repas.

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

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### Absorption

Le répaglinide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal si bien que sa concentration plasmatique augmente rapidement. La concentration plasmatique maximale est atteinte dans l'heure qui suit l'administration. Après avoir atteint ce maximum, la concentration plasmatique diminue rapidement.

La pharmacocinétique du répaglinide se caractérise par une biodisponibilité absolue moyenne de 63 % (CV 11 %).

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

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

### Distribution

La pharmacocinétique du répaglinide est caractérisée par un faible volume de distribution de 30 litres (en accord avec la distribution dans les liquides intracellulaires). Chez l'homme, le répaglinide se lie fortement aux protéines plasmatiques (plus de 98 %).

### Élimination

Le répaglinide est éliminé en 4 à 6 heures du sang. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 heure environ.

Le répaglinide est presque totalement métabolisé et aucun des métabolites ne présente d'effet hypoglycémiant cliniquement significatif.

Les métabolites du répaglinide sont principalement excrétés par la bile. Une fraction très réduite (moins de 8 %) de la dose administrée apparaît dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 1 % du répaglinide est retrouvé dans les fèces.

### Groupes de patients particuliers

Le degré d'exposition au répaglinide est augmenté chez les patients présentant une insuffisance hépatique et chez les patients diabétiques de type 2 âgés. L'aire sous la courbe ( $\pm$  DS) après une exposition à une dose unique de 2 mg (4 mg chez les patients insuffisants hépatiques) était de 31,4 ng/ml x heure (28,3) chez les volontaires sains, 304,9 ng/ml x heure (228,0) chez les patients insuffisants hépatiques et 117,9 ng/ml x heure (83,8) chez les patients âgés diabétiques de type 2. Après un traitement de 5 jours par le répaglinide (2 mg x 3/jour) chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine : 20 – 39 ml/min), les résultats montrent une augmentation significative de 2 fois de l'exposition (ASC) et de la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale.

#### *Population pédiatrique*

Aucune donnée n'est disponible.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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

Le répaglinide n'a pas montré d'effet tératogène lors des études effectuées chez l'animal. Une embryotoxicité et un développement anormal des membres chez les fœtus et nouveaux-nés ont été observés chez des rates exposées à de fortes doses à la fin de la gestation et durant la période d'allaitement. Le répaglinide a été détecté dans le lait des animaux.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**



Cellulose microcristalline (E460)  
Hydrogénophosphate de calcium anhydre  
Amidon de maïs  
Potassium polacrilin  
Povidone (polyvidone)  
Glycérol 85 %  
Stéarate de magnésium  
Mégлумine  
Poloxamère  
Oxyde de fer rouge (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées (aluminium/aluminium) contenant respectivement 30, 90, 120 ou 270 comprimés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danemark

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/98/076/018-020, EU/1/98/076/022

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 17 août 1998  
Date du dernier renouvellement : 23 juillet 2008

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danemark

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit informer le Rapporteur en cas de soumission d'un Plan de gestion des risques à toute autorité réglementaire.	N/A

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 0,5 mg, comprimés  
Répaglinide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque comprimé contient 0,5 mg de répaglinide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés  
90 comprimés  
120 comprimés  
270 comprimés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON**

**UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danemark

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/98/076/004 30 comprimés  
EU/1/98/076/005 90 comprimés  
EU/1/98/076/006 120 comprimés  
EU/1/98/076/023 270 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

novonorm 0,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**FEUILLE D'ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 0,5 mg, comprimés  
Répaglinide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 1 mg, comprimés  
Répaglinide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque comprimé contient 1 mg de répaglinide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés  
90 comprimés  
120 comprimés  
270 comprimés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON**

**UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danemark

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/98/076/011 30 comprimés  
EU/1/98/076/012 90 comprimés  
EU/1/98/076/013 120 comprimés  
EU/1/98/076/024 270 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

novonorm 1 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**FEUILLE D'ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 1 mg, comprimés  
Répaglinide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 2 mg, comprimés  
Répaglinide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque comprimé contient 2 mg de répaglinide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés  
90 comprimés  
120 comprimés  
270 comprimés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON**

**UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Danemark

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/98/076/018 30 comprimés  
EU/1/98/076/019 90 comprimés  
EU/1/98/076/020 120 comprimés  
EU/1/98/076/022 270 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

novonorm 2 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**FEUILLE D'ALUMINIUM**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

NovoNorm 2 mg, comprimés  
Répaglinide

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novo Nordisk A/S

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**



**Notice : Information de l'utilisateur**  
**NovoNorm 0,5 mg, comprimés**  
**NovoNorm 1 mg, comprimés**  
**NovoNorm 2 mg, comprimés**

Répaglinide

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que NovoNorm et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NovoNorm ?
3. Comment prendre NovoNorm ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver NovoNorm ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**1. Qu'est-ce que NovoNorm et dans quel cas est-il utilisé ?**

NovoNorm est un *antidiabétique oral contenant du répaglinide* qui aide votre pancréas à produire plus d'insuline et donc à réduire votre taux de sucre (glucose) dans le sang.

**Le diabète de type 2** est une maladie au cours de laquelle votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le taux de sucre dans votre sang ou au cours de laquelle votre corps ne répond pas normalement à l'insuline qu'il produit.

NovoNorm est utilisé pour contrôler le diabète de type 2 de l'adulte en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : le traitement est généralement initié lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids ne permettent pas à eux seuls de contrôler (ou de réduire) votre taux de sucre dans le sang. NovoNorm peut aussi être donné avec la metformine, un autre médicament pour le diabète.

Il a été démontré que NovoNorm diminue le taux de sucre dans le sang, permettant ainsi de prévenir les complications de votre diabète.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NovoNorm ?**

**Ne prenez jamais NovoNorm**

- Si vous êtes **allergique** au répaglinide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous avez un **diabète de type 1**.
- Si le taux d'acide dans votre sang est augmenté (**acidocétose diabétique**).
- Si vous avez une **maladie hépatique sévère**.

- Si vous prenez du **gemfibrozil** (un médicament utilisé pour diminuer le taux élevé de graisses dans le sang).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre NovoNorm :

- Si vous avez des **problèmes de foie**. NovoNorm n'est pas recommandé chez les patients présentant une maladie hépatique modérée. NovoNorm ne doit pas être utilisé si vous avez une maladie hépatique sévère (*voir Ne prenez jamais NovoNorm*).
- Si vous avez des **problèmes de reins**. NovoNorm doit être pris avec prudence.
- Si vous allez subir une **intervention chirurgicale importante** ou si vous avez récemment souffert d'une **infection** ou **maladie grave**. Durant ces périodes, le contrôle de votre diabète peut ne pas être assuré.
- Si vous avez **moins de 18 ans** ou **plus de 75 ans**, l'utilisation de NovoNorm n'est pas recommandée. NovoNorm n'a pas été étudié dans ces tranches d'âge.

**Adressez-vous à votre médecin** si l'une des situations mentionnées ci-dessus vous concerne. NovoNorm peut ne pas vous convenir. Votre médecin vous conseillera.

### **Enfants et adolescents**

Ne prenez pas ce médicament si vous avez moins de 18 ans.

### **Si vous avez une hypo (faible taux de sucre dans le sang)**

Vous pouvez faire une hypo (c'est le diminutif d'hypoglycémie) si votre taux de sucre dans le sang est trop bas. Cela peut arriver :

- Si vous prenez trop de NovoNorm
- Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude
- Si vous prenez d'autres médicaments ou si vous souffrez de problèmes rénaux ou hépatiques (*voir les autres rubriques de 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre NovoNorm ?*).

**Les signes qui annoncent une hypo** peuvent apparaître soudainement et sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

**Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas ou si vous sentez une hypo arriver** : avalez des comprimés de glucose ou un aliment ou une boisson riche en sucre, puis reposez-vous.

**Lorsque les signes d'hypoglycémie ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé**, continuez votre traitement par NovoNorm.

**Dites aux personnes de votre entourage que vous êtes diabétique et que si vous vous évanouissez** (perdez connaissance) à cause d'une hypo, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

- Si elle n'est pas traitée, **l'hypoglycémie sévère** peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.
- Si vous vous évanouissez à la suite d'une **hypo** ou si vous avez souvent des hypos, consultez votre médecin. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose de NovoNorm, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

### **Si votre taux de sucre dans le sang devient trop élevé**

Votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Cela peut arriver :

- Si vous prenez trop peu de NovoNorm

- Si vous avez une infection ou de la fièvre
- Si vous mangez plus que d'habitude
- Si vous faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

**Les signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang** apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, soif, sécheresse de la peau et de la bouche. Adressez-vous à votre médecin. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose de NovoNorm, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

### **Autres médicaments et NovoNorm**

**Informez votre médecin** ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous pouvez prendre NovoNorm avec la metformine, un autre médicament utilisé pour traiter le diabète, si votre médecin vous l'a prescrit.

Si vous prenez du gemfibrozil (utilisé pour diminuer un taux de graisses élevé dans le sang) vous ne devez pas prendre NovoNorm.

La réponse de votre corps à NovoNorm peut changer si vous prenez d'autres médicaments, et en particulier les médicaments suivants :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés dans le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de maladies cardiaques)
- Inhibiteurs de l'ACE (utilisés dans le traitement de maladies cardiaques)
- Salicylés (par exemple : aspirine)
- Octréotide (utilisé dans le traitement du cancer)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (un type d'anti-douleur)
- Stéroïdes (stéroïdes anabolisants et corticoïdes – utilisés dans le traitement de l'anémie ou de l'inflammation)
- Contraceptifs oraux (pilule contraceptive)
- Thiazidiques (diurétiques ou « pilule anti-rétention d'eau »)
- Danazol (utilisé dans le traitement des kystes des seins et des endométrioses)
- Produits thyroïdiens (utilisés en cas de taux insuffisants d'hormones thyroïdiennes)
- Sympathomimétiques (utilisés dans le traitement de l'asthme)
- Clarithromycine, triméthoprim, rifampicine (antibiotiques)
- Itraconazole, kétoconazole (médicaments antifongiques)
- Gemfibrozil (utilisé pour traiter un taux de graisses élevé dans le sang)
- Ciclosporine (utilisée pour inhiber le système immunitaire)
- Déférasirox (utilisé pour diminuer l'excès de fer chronique)
- Clopidogrel (prévient la formation des caillots sanguins)
- Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital (utilisés dans le traitement de l'épilepsie)
- Millepertuis (médicament à base de plantes).

### **NovoNorm avec de l'alcool**

L'alcool peut modifier la capacité de NovoNorm à réduire le taux de sucre dans le sang. Faites attention aux signes d'hypoglycémie.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre NovoNorm si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être.

Vous ne devez pas prendre NovoNorm si vous allaitez.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre capacité à conduire ou à utiliser des machines peut être altérée si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger. Consultez votre médecin pour savoir si vous pouvez conduire un véhicule si vous :

- avez souvent des hypos
- avez peu ou pas de signes annonciateurs d'hypos.

### 3. Comment prendre NovoNorm ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Votre médecin vous définira votre dose.

- **La dose initiale habituelle** est de 0,5 mg à prendre avant chaque repas principal. Avalez les comprimés avec un verre d'eau immédiatement avant ou jusqu'à 30 minutes avant chaque repas principal.
- La dose peut être augmentée par votre médecin jusqu'à 4 mg à prendre immédiatement avant ou jusqu'à 30 minutes avant chaque repas principal. La dose journalière maximale recommandée est de 16 mg.

Ne prenez pas plus de NovoNorm que la dose recommandée par votre médecin.

#### Si vous avez pris plus de NovoNorm que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de comprimés, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas et induire une hypo. Voir *Si vous avez une hypo* pour comprendre ce qu'est une hypo et comment la traiter.

#### Si vous oubliez de prendre NovoNorm

En cas d'oubli d'une dose, prenez la dose suivante normalement - ne doublez pas la dose.

#### Si vous arrêtez de prendre NovoNorm

Si vous arrêtez de prendre NovoNorm, vous n'obtiendrez pas l'effet attendu du médicament. Votre diabète pourra empirer. Si votre traitement nécessite un changement, consultez d'abord votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### Hypoglycémie

L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypoglycémie, pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 (voir rubrique 2 *Si vous avez une hypo*). Les hypoglycémies sont généralement faibles/modérées mais peuvent occasionnellement entraîner une perte de connaissance ou un coma hypoglycémique. Si cela survient, une assistance médicale est immédiatement nécessaire.

#### Allergies

Les allergies sont très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000). Des symptômes tels qu'un gonflement, des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, des vertiges et une transpiration peuvent être les signes d'une réaction anaphylactique. Contactez immédiatement un médecin.

#### Autres effets indésirables

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Douleur abdominale
- Diarrhées.

**Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- Syndrome coronarien aigu (cet effet n'est peut-être pas dû à ce médicament).

**Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- Vomissements
- Constipation
- Problèmes visuels
- Problèmes hépatiques sévères, dysfonctionnement hépatique, comme une augmentation des enzymes hépatiques dans votre sang.

#### **Fréquence indéterminée**

- Hypersensibilité (telle que éruption cutanée, démangeaisons de la peau, rougeur de la peau, gonflement de la peau)
- Nausées.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver NovoNorm ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et la feuille d'aluminium après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient NovoNorm**

- La substance active est le répaglinide.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline (E460), hydrogénophosphate de calcium anhydre, amidon de maïs, potassium polacrilin, povidone (polyvidone), glycérol 85 %, stéarate de magnésium, méglumine, poloxamère, oxyde de fer jaune (E172) uniquement dans les comprimés de 1 mg et oxyde de fer rouge (E172) uniquement dans les comprimés de 2 mg.

### **Qu'est-ce que NovoNorm et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés de NovoNorm sont ronds, bombés et gravés avec le logo Novo Nordisk (taureau Apis). Les dosages sont 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Les comprimés de 0,5 mg sont blancs, les comprimés de 1 mg sont jaunes et les comprimés de 2 mg sont de couleur pêche. Quatre tailles de boîte comprenant des plaquettes thermoformées sont disponibles. Chaque boîte contient 30, 90, 120 ou 270 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark.

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.