

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CHLORPROPAMIDE
Comprimés de chlorpropamide USP
100 mg et 250 mg

Hypoglycémiant oral

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9

DATE DE RÉVISION
20 novembre 2009

Control No. 131776

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CHLORPROPAMIDE
Comprimés de chlorpropamide USP
100 mg et 250 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Hypoglycémiant oral

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorpropamide est un hypoglycémiant oral qui abaisse la glycémie sans affecter la tolérance au glucose. Il agit probablement en stimulant la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans fonctionnels du pancréas.

Le chlorpropamide, rapidement absorbé à partir du tube digestif, se lie aux protéines plasmatiques. Après dose unique, il est détectable dans le sang en moins d'une heure et atteint son pic plasmatique en 2 à 4 heures. Il est excrété lentement par le rein, sous forme de chlorpropamide inchangé ou de dérivé (2-hydroxy-chlorpropamide, p-chlorbenzène-sulfonylurée et autres). La demi-vie biologique d'une dose unique est de 36 heures environ. Dans les 96 heures suivant la prise, 80-90 % d'une dose unique sont excrétés dans l'urine. Lors d'administration quotidienne à posologie thérapeutique appropriée, le médicament s'accumule dans l'organisme jusqu'à atteinte d'un état d'équilibre entre la quantité administrée et la quantité éliminée par biotransformation et excrétion. L'équilibre est généralement atteint en 5 à 7 jours, après quoi il ne se produit plus d'accumulation sauf si la posologie est excessive.

L'effet hypoglycémiant du chlorpropamide chez l'humain débute en moins d'une heure, atteint son maximum en 3 à 6 heures et dure au moins 24 heures.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Dans le traitement du diabète adulte léger et stable, afin de maîtriser l'hyperglycémie sensible au chlorpropamide. Le médicament ne doit être utilisé ni chez les patients sujets à la cétose, ni chez ceux qui dont la glycémie pourrait se normaliser sous régime alimentaire approprié et exercice, ni chez ceux pour lesquels un traitement par insuline serait plus approprié.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité ou allergie au chlorpropamide.
- Diabète instable et/ou insulino-dépendant; acidocétose; coma; survenue de stress important tel que : infection ou traumatisme graves, intervention chirurgicale importante.
- Grossesse.
- En cas d'insuffisance hépatique, rénale ou thyroïdienne graves.

MISES EN GARDE

Le chlorpropamide ne prévient pas l'apparition des complications spécifiques au diabète.

Le traitement par chlorpropamide doit s'ajouter à un régime alimentaire approprié, et non se substituer à un tel régime.

Avec le temps, la réponse des patients aux hypoglycémifiants oraux peut diminuer, par aggravation de leur diabète. Si la réponse aux effets hypoglycémifiants du chlorpropamide devient insuffisante avec le temps, il faut mettre fin au traitement.

PRÉCAUTIONS

Sélection des patients et suivi : La sélection des patients est importante. Il convient d'accorder une attention rigoureuse au régime alimentaire et à l'ajustement posologique, de bien enseigner aux patients à reconnaître et à maîtriser les réactions hypoglycémiques et d'insister sur

l'importance de rendez-vous de suivi approfondis. Les effets des hypoglycémifiants oraux sur les changements vasculaires et autres séquelles à long terme du diabète n'étant pas entièrement élucidés, on doit surveiller de près l'apparition de complications à court et à long terme. On recommande de réévaluer périodiquement le fonctionnement cardiovasculaire, ophtalmique, rénal et hépatique.

Le chlorpropamide en monothérapie suffit parfois à maîtriser la glycémie dans le diabète adulte stable en présence de stress causé par une infection légère ou une intervention chirurgicale mineure. Toutefois, l'insuline s'avère généralement essentielle en cas de complications intercurrentes (p. ex. : acidocétose, traumatisme grave, interventions chirurgicales importantes, infections graves, diarrhées, nausées et vomissements importants). La gravité du diabète, la nature de la complication et la disponibilité d'un laboratoire détermineront le choix à faire entre continuer le traitement par chlorpropamide ou lui substituer une insulinothérapie.

Des études épidémiologiques ayant suggéré une tendance à l'augmentation de la mortalité de toute cause lors de traitement par sulfonylurées de première génération, comme le chlorpropamide, il convient d'user de prudence et de surveiller les patients de près, particulièrement en présence de facteurs de risque.

Réactions hypoglycémiques : Toutes les sulfonylurées peuvent produire des hypoglycémies graves. Le risque est particulièrement marqué en gériatrie, en présence d'insuffisance hépatique ou rénale, de mauvais état général ou de malnutrition, et d'insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire. Le risque d'hypoglycémie augmente si la consommation de calories est insuffisante, et après exercice intense ou prolongé.

En cas d'hypoglycémie, à cause de la longue demi-vie du chlorpropamide, il faut arrêter le traitement et mettre le patient sous supervision constante durant 5-6 jours. On pourra envisager de réinstaurer le traitement par la suite, à posologie réduite.

Anémie hémolytique : Les sulfonylurées peuvent causer une anémie hémolytique chez les patients atteints de déficience en G6PD (glucose-6-phosphate-déshydrogénase). APO-

CHLORPROPAMIDE appartenant à la classe des sulfonylurées, il faut user de prudence en cas de déficience en G6PD, et envisager une alternative aux sulfonylurées. On a rapporté, en pharmacosurveillance, des cas d'anémie hémolytique chez des patients non connus pour être atteints de déficience en G6PD.

Interactions médicamenteuses : Des interactions médicamenteuses accroissent le risque d'hypoglycémie lors d'usage concomitant d'une sulfonylurée et de : sulfamidés à action prolongée, tuberculostatiques, phénylbutazone, clofibrate, inhibiteurs de la MAO, dérivés coumariniques, salicylates, probénécide, ou bêtabloquants (p. ex. : propranolol), stéroïdes anabolisants, hormones mâles, IECA, insuline, autres antidiabétiques oraux, anti-inflammatoires non stéroïdiens et autres médicaments fortement liés aux protéines, tels que : azapropazone, sulfamidés (p. ex. : sulphaphénazole), chloramphénicol, clarithromycine, cyclophosphamide, disopyramide, fenyramidol, fenfluramine, fibrates, fluconazole, fluoxétine, guanéthidine, ifosfamide, miconazole, oxyphenbutazone, pentoxifylline (fortes doses parentérales), probénécide, quinolones, antibiotiques de la famille des sulfamidés, sulfinpyrazone, et tétracycline.

Lorsqu'un patient sous APO-CHLORPROPAMIDE reçoit l'un de ces médicaments, il faut surveiller de près l'apparition d'hypoglycémie. À l'arrêt de l'un ces médicaments chez un patient sous APO-CHLORPROPAMIDE il faut, au contraire, surveiller l'apparition d'hyperglycémie.

Certains médicaments favorisent l'hyperglycémie, ce qui peut déséquilibrer le diabète; il s'agit notamment des diurétiques (thiazides, furosémide et autres), corticoïdes, estrogènes, anovulants (estrogène plus progestérone), bloqueurs calciques, acétazolamide, diazoxide, adrénaline et autres sympathomimétiques, glucagon, isoniazide, laxatifs (usage prolongé), phénothiazines, phénytoïne, rifampicine, produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde et acide nicotinique à dose pharmacologique.

Lorsqu'un patient sous APO-CHLORPROPAMIDE reçoit l'un de ces médicaments, il faut surveiller de près l'apparition d'hyperglycémie. À l'arrêt de l'un ces médicaments chez un

patient sous APO-CHLORPROPAMIDE il faut, au contraire, surveiller l'apparition d'hypoglycémie.

Il faut user de prudence avec les barbituriques chez les patients sous hypoglycémiant oraux, car leur durée d'action pourrait être prolongée.

Une intolérance à l'alcool (réactions de type disulfirame : bouffées vasomotrices, sensation de chaleur, étourdissements, nausée, et occasionnellement tachycardie) peut apparaître sous sulfonylurées. On peut prévenir de telles réactions en évitant l'alcool.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La plupart des effets secondaires observés étaient proportionnels à la dose, transitoires et répondaient à une diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement. Toutefois, l'expérience clinique accumulée montre que, comme avec toute sulfonylurée, certaines réactions d'hypersensibilité peuvent être graves, des décès ayant même été rapportés dans certains cas.

Certaines réactions indésirables idiosyncrasiques ou allergiques ont été observées, notamment : jaunisse, éruptions cutanées (évoluant rarement vers l'érythème polymorphe et l'érythrodermie) et, probablement, des cas de diminution du décompte globulaire; ces réactions ne présentaient pas de relation directe avec la posologie. Elles se produisaient typiquement au cours des 6 premières semaines de traitement. À quelques exceptions près, ces manifestations étaient légères et disparaissaient rapidement à l'arrêt du traitement.

Hypoglycémie (voir Précautions) : Des cas d'hypoglycémie grave ressemblant à une atteinte aiguë du SNC peuvent se produire. Les facteurs prédisposants pourraient comprendre : maladie hépatique ou rénale, malnutrition, mauvais état général, âge avancé, alcoolisme, insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.

Système digestif : Nausées, plénitude gastrique et brûlures d'estomac sont fréquentes; elles tendent à être liées à la dose et à disparaître en réduisant la posologie. On a rapporté de rares cas

de jaunisse cholangiolytique par suite de stase biliaire, avec augmentation de la phosphatase alcaline. En présence d'augmentation progressive de la phosphatase alcaline, il faut mettre fin au traitement.

Dermatologie : Des réactions cutanées allergiques comprenant prurit, érythème, urticaire, éruption morbilliforme ou maculopapuleuse ont été observées. Elles peuvent diminuer avec le temps mais, si elles persistent, il faudra mettre fin au traitement. On a rapporté des cas de porphyrie tardive et des réactions de photosensibilité.

Hématologie : Leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie hémolytique (voir Précautions), aplasie médullaire.

Métabolisme : Porphyrie hépatique, réactions de type disulfirame.

Endocrinologie : On a rapporté des cas de diminution de la fixation d'iode radioactif.

Le chlorpropamide a parfois causé des réactions de type SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique), caractérisées par rétention hydrique, hyponatrémie, baisse de l'osmolalité sérique et augmentation de l'osmolalité urinaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE

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

Symptômes : La surdose de sulfonylurée peut produire une hypoglycémie, mais la posologie en cause est très variable, se situant même parfois dans la fourchette thérapeutique chez certains patients sensibles.

Les manifestations d'hypoglycémie comprennent, dans les cas les moins graves : transpiration, bouffées vasomotrices or pâleur, engourdissement, frissons, faim, tremblements, maux de tête,

étourdissements, accélération du pouls, palpitations, augmentation de la tension artérielle et appréhension. Les cas graves peuvent s'accompagner de coma. Cependant, les symptômes de l'hypoglycémie ne sont pas toujours aussi typiques que ceux décrits ci-dessus, et les sulfonylurées peuvent provoquer des symptômes insidieux ressemblant à une insuffisance vasculaire cérébrale.

Traitement : Il faut appliquer les traitements en vigueur contre l'hypoglycémie, en fonction de l'état du patient. Les médecins doivent anticiper une rechute de l'hypoglycémie, par suite de la longue durée d'action du chlorpropamide. Il faut donc surveiller les patients de près durant 24 à 48 heures au moins après leur rétablissement clinique.

L'ocréotide et le diazoxide ont été utilisés en appoint au dextrose par voie intraveineuse dans le traitement de cas réfractaires d'hypoglycémie induite par une sulfonylurée.

Le glucagon n'est généralement pas recommandé comme antidote dans la surdose de chlorpropamide.

L'hémodialyse ne permet pas d'épurer le chlorpropamide.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il n'existe aucun régime posologique fixe pour la maîtrise de la glycémie chez le diabétique. Il convient de déterminer au cas par cas la plus petite dose permettant d'abaisser adéquatement la glycémie.

Si la posologie maximale recommandée ne maîtrise pas adéquatement la glycémie, il faut mettre fin au traitement. Une baisse graduelle d'efficacité peut survenir en cours de traitement. On recommande de vérifier la contribution du chlorpropamide à la maîtrise de la glycémie en interrompant le traitement tous les 6 mois, ou au moins tous les ans, en surveillant le patient de près. Si la nécessité du chlorpropamide n'est pas évidente, il ne faut pas reprendre le traitement.

Chez certains diabétiques, il peut suffire d'administrer le chlorpropamide à court terme lors de phases temporaires de déséquilibre du diabète.

On administre généralement le médicament en une seule dose le matin avec le petit déjeuner. Toutefois, en cas d'intolérance digestive, il peut être utile d'administrer le médicament en doses fractionnées. **Les doses d'attaque sont inutiles et non recommandées.**

Posologie de départ usuelle : La posologie de départ dans le diabète adulte stable, léger, sans risque de cétose, est de 250 mg/jour. Gériatrie : les diabétiques âgés prenant des sulfonylurées paraissant plus sujets à l'hypoglycémie, on recommande de réduire la posologie de départ de chlorpropamide à 100 ou 125 mg/jour chez ces patients.

Le passage d'autres hypoglycémiant oraux au chlorpropamide ne nécessite aucune transition. Il suffit d'interrompre l'hypoglycémiant en cours et de commencer le traitement de chlorpropamide à la posologie usuelle appropriée.

Passage de l'insuline au chlorpropamide : Si l'on doit passer de l'insuline au chlorpropamide, en cas de diabète adulte léger stable, l'insuline doit être interrompue graduellement ou non, selon le cas. Après 2 ou 3 jours sans insuline, il devient possible d'évaluer si un traitement pharmacologique doit être ajouté au régime alimentaire et à l'exercice. Au cours de la période de diminution/arrêt de l'insuline, il faut vérifier la glycosurie et la cétonurie au moins 3 fois par jour et surveiller la progression des résultats. L'apparition de cétonurie importante accompagnée de glycosurie, dans les 12 à 24 heures suivant l'interruption de l'insuline, suggère fortement que le patient soit sujet à la cétose, ce qui interdit le passage de l'insuline au chlorpropamide.

Le taux sanguin de chlorpropamide atteint un plateau après 5 à 7 jours de traitement. La posologie peut alors être ajustée à la hausse ou à la baisse par paliers de 50 à 125 mg (au plus), à intervalles de 3 à 5 jours, afin d'optimiser la glycémie. Il n'est généralement pas désirable d'ajuster la posologie plus fréquemment.

Chez la plupart des patients, la réponse au chlorpropamide sera évidente en une semaine. Chez certains patients toutefois, la maîtrise optimale de la glycémie prendra jusqu'à 1 mois. À moins de déséquilibre glycémique grave, on ne peut parler d'échec primaire avant 4 semaines de traitement sans réponse satisfaisante.

Posologie d'entretien usuelle : Chez la plupart des diabétiques répondant au chlorpropamide, la glycémie est maîtrisée à raison de 250 mg/jour. De nombreux chercheurs ont constaté que la glycémie de certains diabétiques était maîtrisée sous 100 mg/jour alors que dans d'autres cas, il fallait aller jusqu'à 500 mg/jour. Si la glycémie n'est pas maîtrisée à raison de 500 mg/jour, il est généralement inutile d'augmenter la posologie.

Dose maximale : Il faut éviter de dépasser 500 mg/jour comme posologie d'entretien.

FORMES PHARMACEUTIQUES OFFERTES

APO-CHLORPROPAMIDE 100 mg : Chaque comprimé blanc, rond, plat, sécable, gravé « APO » sur « 100 » d'un côté, contient 100 mg de chlorpropamide. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés.

APO-CHLORPROPAMIDE 250 mg : Chaque comprimé blanc, biconvexe, sécable, ovale, pelliculé, gravé « APO 250 » d'un côté, contient 250 mg de chlorpropamide. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 100 (10 x 10) comprimés et en en emballage pour traitement à long terme d'Apotex (emballage APO-TLT) de 620 (20 x 31) comprimés et de 700 (20 x 35) comprimés.

Rangement et stabilité du médicament

Conservez entre 15 et 30°C.