

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-TOLBUTAMIDE
Comprimés de tolbutamide USP
500 mg

Hypoglycémiant oral

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

DATE DE RÉVISION :
28 janvier 2010

Numéro de contrôle : 131775

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-TOLBUTAMIDE
Comprimés de tolbutamide USP
500 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Hypoglycémiant oral

MODE D'ACTION

Le tolbutamide abaisse la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans.

Le tolbutamide apparaît dans le sang dans les 30 minutes suivant l'administration orale; le pic plasmatique est atteint en 3 à 5 heures. Le médicament se lie aux protéines plasmatiques. Le tolbutamide est surtout métabolisé par oxydation en dérivé carboxylé, la butyl-p-carboxyphénylsulfonyle, dans le foie et le rein. Ce dérivé semble dépourvu d'effet hypoglycémiant significatif. La demi-vie du tolbutamide est d'environ 5 heures. Le métabolisme et l'excrétion du médicament sont ralentis dans l'insuffisance rénale ou hépatique. Le tolbutamide est contre-indiqué en présence d'atteinte hépatique ou rénale.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Pour équilibrer la glycémie chez les patients sensibles au tolbutamide, atteints de diabète adulte stable, léger, non sujet à la cétose, lorsque le régime alimentaire et l'exercice ne suffisent pas ou que l'insulinothérapie n'est pas appropriée.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité ou allergie connue au tolbutamide.
- Diabète instable ou insulino-dépendant; acidocétose diabétique; coma; contextes de stress telles qu'infection grave, traumatisme important ou intervention chirurgicale; maladie du foie ou jaunisse manifeste; insuffisance rénale; thyrotoxicose.
- Grossesse ou allaitement.

MISES EN GARDE

Le tolbutamide ne prévient pas les complications du diabète.

Le tolbutamide doit s'ajouter à un régime alimentaire approprié, et non s'y substituer.

Avec le temps, une baisse graduelle de la réponse aux hypoglycémiantes oraux peut survenir, par suite d'aggravation du diabète. Si le tolbutamide ne permet plus d'équilibrer la glycémie, il faut mettre fin au traitement.

PRÉCAUTIONS

Sélection des patients et suivi :

- La sélection des patients est très importante. Il faut accorder une attention minutieuse au régime alimentaire, à l'ajustement de la posologie, à l'explication des mesures à prendre en cas d'hypoglycémie et aux rendez-vous de suivi.
- Les effets des hypoglycémiantes oraux sur les changements vasculaires et autres conséquences du diabète n'étant pas entièrement élucidés, il faut surveiller de près les signes de complications à court et à long terme de la maladie chez les patients prenant ces médicaments. Il convient de répéter périodiquement l'examen cardiovasculaire, ophtalmologique, hématologique, rénal et hépatique.

- Chez les patients stabilisés sous tolbutamide, la glycémie peut se déséquilibrer sous l'effet de maladie intercurrente ou de contextes de stress tels que traumatismes et interventions chirurgicales. En pareil cas, il faut envisager de suspendre le tolbutamide et de passer à l'insulinothérapie.
- Certaines études épidémiologiques ayant suggéré une tendance à l'augmentation de la mortalité de toute cause en association avec les sulfonyles de première génération, comme le tolbutamide, il convient d'user de prudence et de surveiller les patients de près, particulièrement en présence de risque élevé.

Hypoglycémie : Toutes les sulfonyles peuvent provoquer de graves réactions d'hypoglycémie. Les facteurs suivants augmentent le risque : âge avancé, atteinte hépatique ou rénale, affaiblissement, malnutrition, insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire. Le risque d'hypoglycémie augmente lors de déficit calorique ou après exercice intense ou prolongé.

Anémie hémolytique : Les sulfonyles peuvent provoquer une anémie hémolytique dans un contexte de déficience en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). APO-TOLBUTAMIDE appartenant à la famille des sulfonyles, il faut user de prudence chez les patients présentant une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase et envisager une alternative thérapeutique. On a également rapporté, en pharmacosurveillance, des cas d'anémie hémolytique chez des patients non atteints de déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Interactions médicamenteuses : Par suite d'interaction médicamenteuse, le risque d'hypoglycémie augmente lorsqu'une sulfonyle est associée avec : sulfamidés à action prolongée, tuberculostatiques, phénylbutazone, clofibrate, halofenate, IMAO, anticoagulants coumariniques, salicylates, chloramphénicol, phénytoïne, probénécide, propranolol, stéroïdes anabolisants, hormones sexuelles mâles, IECA, insuline, autres hypoglycémiantes oraux, anti-inflammatoires non stéroïdiens et autres médicaments à forte liaison protéinique, tels que : azapropazone, sulfamidés (par ex. sulphaphénazole), clarithromycine, cyclophosphamide, disopyramide, fenyramidol, fenfluramine, fibrates, fluconazole, fluoxétine, guanéthidine, ifosfamide, miconazole, oxyphenbutazone, pentoxifylline (fortes doses parentérales), quinolones, antibiotiques de la famille des sulfamidés, sulfinpyrazone, et tétracycline.

Lorsque ces médicaments sont administrés à des patients sous APO-TOLBUTAMIDE, il faut surveiller de près l'apparition d'hypoglycémie. Lorsque l'un de ces médicaments est interrompu, chez un patient sous APO-TOLBUTAMIDE, il faut surveiller une aggravation de l'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, extraits thyroïdiens et acide nicotinique à dose pharmacologique.

Lorsque ces médicaments sont administrés à des patients sous APO-TOLBUTAMIDE, il faut surveiller une aggravation de l'hyperglycémie. Lorsque l'un de ces médicaments est interrompu, chez un patient sous APO-TOLBUTAMIDE, il faut surveiller de près l'apparition d'hypoglycémie.

Il faut user de prudence avec les barbituriques chez les patients sous hypoglycémiant oraux, car ces médicaments prolongent l'action des barbituriques.

Une intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame : bouffée vasomotrice, sensation de chaleur, étourdissements, nausée et parfois tachycardie) peut se manifester sous sulfonylurée. On peut prévenir de telles réactions en évitant l'alcool.

Pseudoprotéinurie : La recherche d'albuminurie par acidification après ébullition peut produire un résultat faussement positif, par floculation d'un précipité urinaire de dérivés du tolbutamide. On peut éviter ce problème en utilisant plutôt le test à l'acide sulfosalicylique.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Hypoglycémie: (voir Précautions). Une hypoglycémie grave, mimant une atteinte aiguë du SNC, peut survenir. Les facteurs prédisposants comprennent : maladie hépatique ou rénale, malnutrition, mauvais état général, âge avancé, alcoolisme, insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.

Système digestif: Nausée, 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 également rapporté de rares cas de jaunisse.

Dermatologie: Des réactions cutanées allergiques comprenant prurit, érythème, urticaire, éruption morbilliforme ou maculopapuleuse ont été observées. Elles peuvent disparaître avec le temps mais en cas de persistance, il faudra mettre fin au traitement. Une porphyrie cutanée tardive et des réactions de photosensibilisation ont été signalées.

Hématologie : Leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie hémolytique (voir Précautions), et aplasie médullaire ont également été rapportées.

Métabolisme : Porphyrie hépatique, réactions de type disulfirame.

Endocrinologie : On a rapporté des cas de diminution du captage de l'iode radioactif par la thyroïde.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.

Symptômes :

La surdose de sulfonylurée se manifeste surtout par une hypoglycémie, parfois grave et même mortelle. La posologie produisant l'hypoglycémie varie beaucoup, pouvant même se situer dans la fourchette thérapeutique chez les sujets sensibles. L'hypoglycémie peut être lente à survenir après la prise; les épisodes hypoglycémiques peuvent durer plusieurs jours, particulièrement chez les sujets sensibles (p. ex. : âge avancé, malnutrition, atteinte rénale ou hépatique) et l'hypoglycémie peut récidiver après guérison apparente.

Les symptômes d'hypoglycémie comprennent agitation, confusion, diaphorèse et tachycardie. L'hypoglycémie grave peut produire convulsions et coma. Hypokaliémie, hypomagnésémie et arythmies associées peuvent survenir, de même que l'hypothermie. Les symptômes d'hypoglycémie peuvent faire croire à une insuffisance vasculaire cérébrale ou à une intoxication alcoolique.

Traitement :

Il faut appliquer les traitements en vigueur contre l'hypoglycémie, en fonction de l'état du patient. Les patients doivent être suivis de près durant au moins 24 à 48 heures, puisque l'hypoglycémie peut récidiver après guérison clinique apparente.

L'ocréotide et le diazoxide, en ajout au dextrose par voie intraveineuse, ont été utilisés dans le traitement de l'hypoglycémie réfractaire induite par sulfonylurée.

Le glucagon n'est généralement pas recommandé comme antidote au tolbutamide en cas de surdose.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

Lors d'un essai de traitement au tolbutamide, si la posologie maximale recommandée ne maîtrise pas adéquatement la glycémie il faut abandonner le traitement. Une baisse graduelle d'efficacité peut survenir en cours de traitement. On recommande de vérifier la contribution du médicament à l'équilibre glycémique en interrompant le traitement tous les 6 mois, ou au moins tous les ans, en surveillant le patient de près. Si la nécessité d'utiliser le médicament n'est pas évidente, il ne faut pas reprendre le traitement. Chez certains diabétiques, un traitement à court terme par le médicament lors de déséquilibre temporaire de la glycémie pourra suffire.

Nouveaux diabétiques : Donner 1 ou 2 g de tolbutamide par jour le matin, ou en plusieurs doses, durant 4 semaines ou jusqu'à réponse du patient; puis ajuster graduellement la posologie d'entretien (généralement entre 0,5 et 2 g) jusqu'à obtention de la plus petite dose quotidienne nécessaire à l'équilibre glycémique optimal. On ne peut parler d'échec primaire avant 4 semaines d'essai, sauf si les constatations cliniques imposent un passage à l'insulinothérapie.

En général, la dose quotidienne de tolbutamide produisant la réponse maximale se situe entre 1 et 3 g. Une posologie plus élevée ne donnera probablement pas de meilleurs résultats.

Remplacement de l'insulinothérapie : Si l'on envisage de remplacer l'insuline par le tolbutamide, dans un contexte de diabète adulte léger stable, il faut tout d'abord cesser l'insulinothérapie durant 2 ou 3 jours, afin de vérifier si un médicament est nécessaire, en plus du régime alimentaire approprié et de l'exercice. Durant cette période sans insuline, il faut mesurer 3 fois par jour la glycosurie et la cétonurie, et faire vérifier les résultats par un médecin. La survenue de cétonurie franche accompagnée de glycosurie dans les 12 à 24 heures suivant l'arrêt de l'insulinothérapie suggère un risque élevé de cétose; dans ce contexte, la reprise de l'insulinothérapie s'impose.

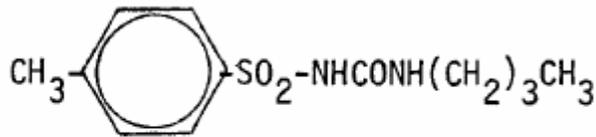
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

PRODUIT ACTIF

Dénomination internationale : tolbutamide

Nom chimique : 1-Butyl-3-(p-tolylsulfonyl) urea

Structure moléculaire :



Formule moléculaire : C₁₂H₁₈N₂O₃S

Poids moléculaire : 270,35

Description : Le tolbutamide est une poudre cristalline blanche, pratiquement inodore, au goût légèrement amer, soluble dans l'alcool et le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'eau.

FORME PHARMACEUTIQUE OFFERTE

APO-TOLBUTAMIDE 500 mg : Chaque comprimé rond, blanc, biconvexe, sécable, portant l'inscription « APO » sur « TOL », contient 500 mg de tolbutamide. Offert en flacons de 100 et de 1000 comprimés.

Stabilité et rangement du médicament :

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans un contenant hermétique.