

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**PRO-GLYBURIDE**

Glyburide

Comprimés, 5 mg

Norme du fabricant

Hypoglycémiant oral
Code ATC: A10BB01

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision:
6 juin 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 164951

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr **PRO-GLYBURIDE**

Glyburide

Hypoglycémiant oral

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés de 5 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

PRO-GLYBURIDE (glyburide) est indiqué pour:

- le contrôle de l'hyperglycémie du diabète stable, léger, non sujet à la cétose, débutant à l'âge de la maturité ou du type adulte (type 2), pouvant répondre au glyburide mais ne pouvant être traité seulement par la diète et l'exercice ou lorsque l'insulinothérapie n'est pas appropriée.

Gériatrie :

Les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 et traitées avec PRO-GLYBURIDE (glyburide) pourraient être plus sujettes à faire de l'hypoglycémie⁸ (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PRO-GLYBURIDE (glyburide) n'ont pas été établies dans cette population de patients. Son emploi n'est donc pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de PRO-GLYBURIDE (glyburide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité ou allergies connues au glyburide, à une sulfonurée ou à un sulfamide, ou à tout autre constituant du produit. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients;
- diabète instable et/ou de type 1 (anciennement désigné diabète insulino-dépendant);
- acidocétose diabétique provoquant ou non un coma. Cet état doit être traité par insulinothérapie;
- précoma ou coma diabétique;
- maladie hépatique sévère ou jaunisse;
- insuffisance rénale (clairance de créatinine plus basse que 30 mL/min);
- patients traités avec du bosentan (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- grossesse et allaitement.
Au cours de la grossesse, tout antidiabétique oral est à éviter.
En raison de l'excrétion possible dans le lait maternel, la patiente doit cesser l'allaitement ou interrompre le traitement, selon l'importance du médicament pour celle-ci. S'il faut cesser l'administration du glyburide, la patiente doit alors recevoir l'insulinothérapie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

PRO-GLYBURIDE doit être perçu, tant par le médecin que par le patient, comme un traitement complémentaire à la diète et à l'exercice, et non comme un substitut à une diète appropriée, à l'exercice et à la perte de poids, ni comme un moyen pratique d'éviter les restrictions alimentaires. De plus, un déséquilibre glycémique survenant alors que le patient suit une diète et un programme d'exercices peut n'être que passager et l'administration de PRO-GLYBURIDE sera alors de courte durée. Comme c'est le cas pour tout traitement avec un hypoglycémiant, le patient et le médecin doivent être conscients du risque d'hypoglycémie.

Au moment d'amorcer le traitement d'un diabète de type 2, il faut avant tout privilégier les mesures thérapeutiques non médicamenteuses (diète appropriée, exercice et perte de poids). Chez les patients diabétiques obèses, la restriction calorique, la perte de poids et l'exercice sont indispensables.

Il est possible qu'une diète appropriée et qu'un programme d'exercices permettent à eux seuls de maîtriser adéquatement la glycémie et les symptômes d'hyperglycémie. Si les mesures non médicamenteuses ne parviennent pas à réduire les symptômes et/ou à abaisser la glycémie, l'administration d'une sulfonylurée par voie orale doit être envisagée.

Choix des patients et suivi médical

Un choix judicieux des patients s'impose.

Les précautions suivantes sont essentielles: respect continu du régime alimentaire, pratique régulière d'exercices, perte de poids chez les patients obèses, ajustement posologique minutieux, directives aux patients sur les réactions hypoglycémiques et leur traitement, de même que des examens de contrôle périodiques complets. Il faut également évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire du patient.

L'efficacité d'un hypoglycémiant oral, y compris PRO-GLYBURIDE, à abaisser la glycémie à une valeur souhaitable s'estompe avec le temps chez de nombreux patients, en raison de l'aggravation du diabète ou d'une perte de réponse au médicament. Ce phénomène, appelé *échec secondaire du traitement*, est distinct de l'échec primaire qui correspond à une inefficacité du médicament chez un patient donné dès la première administration.

C'est pourquoi il est important de surveiller les patients régulièrement par des évaluations cliniques et des essais de laboratoire, lesquelles doivent inclure une mesure de la glycémie et des dosages de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}), pour déterminer la posologie minimale efficace et pour déceler tout échec primaire (c.-à-d. une réduction insuffisante de la glycémie en dépit de l'administration de la dose maximale recommandée) ou tout échec secondaire (c.-à-d. une perte progressive de l'équilibre glycémique après une période initiale de stabilisation). La fréquence d'échec primaire varie grandement selon le choix des patients et la capacité de ces derniers à se conformer à la diète et au programme d'exercices. Les causes de l'échec secondaire sont multifactorielles et peuvent comprendre une insuffisance progressive des cellules bêta, ainsi que d'autres facteurs diabétogènes exogènes comme l'obésité, la maladie, les traitements médicamenteux ou une tachyphylaxie aux sulfonylurées.

Cardiovasculaire

Certaines études semblent démontrer un lien entre l'emploi de sulfonylurées et le risque d'événements cardiovasculaires, y compris le décès d'origine cardiovasculaire, car ces agents peuvent altérer les processus cardioprotecteurs. Bien que des divergences aient été constatées dans la documentation quant à la confirmation d'un tel lien, la prudence est néanmoins de rigueur. Chez tous les patients recevant une sulfonylurée, particulièrement chez ceux exposés à un risque élevé de maladie cardiovasculaire, il faut surveiller étroitement l'apparition de complications cardiovasculaires.

Endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie

L'effet hypoglycémiant de PRO-GLYBURIDE peut provoquer une hypoglycémie, parfois prolongée, voire menaçante pour la vie. Toutes les sulfonylurées peuvent induire une hypoglycémie grave. Ce risque sera réduit en choisissant rigoureusement les patients, en ajustant soigneusement la posologie et en renseignant adéquatement les patients. Certains facteurs peuvent prédisposer le patient à l'hypoglycémie : maladie hépatique et/ou rénale, apport calorique insuffisant, malnutrition et/ou irrégularité dans les repas, exercice sans supplément calorique adéquat, faiblesse, âge avancé, inobservance du traitement, consommation d'alcool (particulièrement lorsque jumelée avec une irrégularité au niveau des repas), certains troubles de la fonction thyroïdienne, insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, dose excessive de glyburide, traitement par le glyburide en l'absence d'indication ou utilisation concomitante avec d'autres antidiabétiques (voir la section Interactions médicament-médicament). La prudence est recommandée dans l'emploi d'hypoglycémiant oraux chez les sujets atteints de la maladie d'Addison.

Le patient devrait être questionné sur ces facteurs, ainsi que sur les changements d'habitudes de vie qui pourraient avoir un effet, les maladies concomitantes, et les épisodes hypoglycémiques, étant donné que ceux-ci peuvent indiquer un besoin particulier pour une surveillance accrue. Il peut alors être nécessaire de modifier la posologie de PRO-GLYBURIDE.

Les manifestations d'hypoglycémie peuvent prendre les formes suivantes : rougeur ou pâleur, frissons, faim excessive, tremblements, céphalées, étourdissements, nausées, vomissements, agitation, agressivité, dépression, troubles d'élocution, aphasie, troubles sensoriels et/ou visuels, sentiment d'impuissance, lassitude, respiration superficielle ou bradycardie. Dans les cas plus graves, des symptômes cliniques d'accident vasculaire cérébral ou de coma apparaissent. Toutefois, les symptômes d'hypoglycémie ne sont pas nécessairement aussi typiques que ceux décrits ci-dessus et les sulfonylurées peuvent causer l'apparition insidieuse de symptômes ressemblant à une insuffisance vasculaire cérébrale (p. ex., sommeil perturbé, somnolence, diminution de la vigilance et allongement du temps de réaction, confusion, délire, convulsions cérébrales, symptômes paralytiques ou perte de conscience).

Les signes de contre-régulation adrénargique accompagnant l'hypoglycémie comprennent la sudation, la moiteur de la peau, l'anxiété, la tachycardie, l'hypertension, les palpitations, l'angine de poitrine et les arythmies cardiaques. Toutefois, ces symptômes peuvent être moins prononcés ou absents chez les patients dont l'hypoglycémie se manifeste graduellement, chez les patients présentant une neuropathie autonome, chez les patients âgés ou chez les patients qui reçoivent un traitement concurrent par des agents sympatholytiques, tels les bêta-bloquants, la clonidine, la réserpine ou la guanéthidine (voir la section Interactions médicament-médicament).

Les épisodes hypoglycémiques d'intensité légère à modérée peuvent habituellement être traités immédiatement au moyen de glucides administrés par voie orale. Les patients devraient être avisés de toujours avoir en leur possession une quantité adéquate de glucose. L'assistance d'autres personnes pourrait être requise. Les édulcorants artificiels sont inefficaces pour corriger

la glycémie. Les symptômes d'hypoglycémie disparaissent presque toujours lorsque la maîtrise de la glycémie est obtenue. Malgré des mesures initialement efficaces, l'hypoglycémie peut réapparaître. Les patients doivent donc demeurer sous surveillance étroite suite à un épisode d'hypoglycémie.

Une hypoglycémie grave, susceptible de se prolonger et qui a parfois mis en danger la vie de patients, peut survenir et ressembler à des troubles aigus du système nerveux central (SNC). Les signes d'une hypoglycémie grave peuvent comprendre une désorientation, une perte de conscience et des convulsions. L'hypoglycémie grave, ou un épisode prolongé, qui peut être maîtrisée seulement que de façon passagère par les quantités de glucose habituelles requière l'hospitalisation du patient.

Interactions médicamenteuses : des cas d'hypoglycémie sévère ont été rapportés suivant la co-administration de clarithromycine et glyburide. Une interaction potentielle entre la prise de miconazole et des agents hypoglycémisants par voie orale résultant en hypoglycémie sévère a aussi été rapportée. Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

Perte de contrôle de la glycémie

Si une perte du contrôle de la réponse hypoglycémique aux sulfonylurées est observée, le traitement doit être réévalué.

Chez les patients équilibrés par un régime antidiabétique, une perte du contrôle de la glycémie peut se produire en cas de situations de stress telles qu'une maladie survenant lors de la thérapie, de la fièvre, un traumatisme, une infection, ou une intervention chirurgicale. Dans de tels cas, un ajustement de la posologie ou l'arrêt du traitement par PRO-GLYBURIDE et l'administration d'insuline doivent être envisagés.

Lactose

Les comprimés de PRO-GLYBURIDE contiennent du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, une carence en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Hématologique

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), la prise de sulfonylurées peut provoquer une anémie hémolytique. Comme PRO-GLYBURIDE fait partie de la classe des sulfonylurées, il faut se montrer prudent en cas de déficit en G6PD et envisager le recours à un médicament d'une autre classe.

Hépatique/biliaire/pancréatique

La biotransformation et l'excrétion des sulfonylurées, y compris PRO-GLYBURIDE, peuvent être ralenties chez les patients présentant une dysfonction hépatique (voir la section Surveillance et essais de laboratoire, ci-dessous). PRO-GLYBURIDE est contre-indiqué chez les patients

présentant des maladies hépatiques sévères ou une jaunisse. Les patients avec une maladie hépatique pourraient être plus vulnérables à une hypoglycémie induite par le glyburide. L'élévation des enzymes hépatiques a été rapporté très rarement chez les patients traités avec le glyburide (voir Surveillance et essais de laboratoire; EFFETS INDÉSIRABLES - Aperçu des effets indésirables au médicament).

Immunitaire

Les personnes ayant une allergie aux sulfamides ou à leurs dérivés pourraient aussi développer une réaction allergique au glyburide.

Considérations périopératoires

Voir la section *Endocrinien/métabolisme- Perte de contrôle de la glycémie*

Rénal

PRO-GLYBURIDE est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale grave (p. ex. clairance de la créatinine plus basse que 30 mL/min)¹⁹. Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, la posologie initiale, l'augmentation de la dose, et le maintien de la posologie devraient être évalués de façon conservatrice afin d'éviter les réactions hypoglycémiques. Voir Surveillance et essais de laboratoire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières.

Populations particulières

Femmes enceintes : l'emploi de PRO-GLYBURIDE est contre-indiqué durant la grossesse (voir la section CONTRE-INDICATIONS). L'utilisation de PRO-GLYBURIDE devrait être cessé chez les femmes qui deviennent enceintes ou qui planifient une grossesse. Dans ces cas, l'emploi de PRO-GLYBURIDE devrait être remplacé par le traitement à l'insuline. Des données récentes laissent supposer qu'une glycémie anormale durant la grossesse est associée à une fréquence plus élevée d'anomalies congénitales. Des spécialistes, notamment de l'Association canadienne du diabète et de l'Association médicale canadienne, recommandent l'administration d'insuline pour maintenir une glycémie aussi normale que possible durant la grossesse⁸.

Les patientes qui planifient une grossesse doivent en informer leur médecin. Il est recommandé que ces patientes passent à l'insulinothérapie.

Femmes qui allaitent : l'emploi de PRO-GLYBURIDE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de PRO-GLYBURIDE (glyburide) n'ont pas été établies dans cette population de patients. Son emploi n'est donc pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Gériatrie : Les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 sont plus sujettes à l'hypoglycémie⁸.

Surveillance et essais de laboratoire

La glycémie à jeun doit être vérifiée à intervalles réguliers pour évaluer la réponse thérapeutique. Il faudra aussi mesurer le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1C}), habituellement à intervalles de 3 à 6 mois, pour s'assurer de l'équilibre glycémique à long terme avec plus de précision. L'auto-surveillance glycémique est aussi recommandée.

Une évaluation périodique de la condition cardiovasculaire, ophtalmique, hématologique, rénale et hépatique est recommandée.

PRO-GLYBURIDE est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie hépatique sévère ou une jaunisse. Le glyburide est fortement métabolisé par le foie (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE– Pharmacocinétique), donc les patients avec des maladies hépatiques pourraient être plus vulnérables à une hypoglycémie induite par le glyburide. Pour les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la fonction hépatique devrait être évaluée périodiquement.

Les patients âgés (particulièrement ceux souffrant de malnutrition ou présentant une altération de la fonction surrénalienne, rénale ou hépatique) doivent faire l'objet d'une surveillance périodique et d'une attention particulière.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

L'hypoglycémie et la prise de poids sont les effets indésirables le plus souvent associés à la prise de glyburide⁸.

Affections hématologiques et du système lymphatique : des modifications du tableau hématologique susceptibles de menacer la vie sont possibles. De rares cas de thrombocytopénie d'intensité légère à grave pouvant se manifester sous forme de purpura ont été signalés. Des cas de leucopénie, d'agranulocytose, de pancytopénie (pouvant être attribuable à une myélosuppression), d'érythrocytopenie, de granulocytopenie, d'anémie hémolytique (immunitaire, déficience en G6PD) et d'anémie aplastique ont été observés très rarement lors de l'emploi du glyburide. Ces réactions peuvent être réversibles suite à l'arrêt du traitement avec un agent antidiabétique de type sulfonylurée^{1,29,30,36,55}.

Affections endocriniennes : une diminution de la captation de l'iode radioactif par la glande thyroïde a été rapportée.

Affections oculaires : des perturbations visuelles transitoires peuvent survenir au début du traitement en raison des fluctuations du taux de glycémie.

Affections gastro-intestinales : les nausées, la plénitude épigastrique et le pyrosis sont des réactions fréquentes. Des vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales ont également été signalés. Ces effets sont généralement liés à la dose et peuvent disparaître lorsque la dose est réduite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : de la fatigue, des malaises et de la faiblesse ont été signalés.

Affections hépatobiliaires : une élévation du taux d'enzymes hépatiques a très rarement été signalée chez des patients traités par le glyburide. Dans certains cas isolés, une altération de la fonction hépatique (p. ex., cholestase et ictère) et une hépatite pouvant régresser suite au retrait du médicament ou pouvant provoquer une insuffisance hépatique mettant la vie en danger ont été observées.

Affections du système immunitaire : Des réactions cutanées allergiques, telles que le prurit, l'érythème, l'urticaire, et les éruptions morbilliformes ou maculopapuleuses se sont produites suite à un traitement avec des sulfonylurées. Ces réactions peuvent disparaître au cours du traitement par PRO-GLYBURIDE (glyburide), mais si elles persistent, l'administration du médicament devrait être cessée.

Des réactions telles que l'urticaire peuvent très rarement évoluer en réactions graves et menaçantes pour la vie comme la dyspnée, l'hypotension ou un état de choc. En cas d'apparition d'urticaire, il faut avertir le médecin immédiatement.

Des vascularites allergiques ont très rarement été observées chez des patients recevant du glyburide et peuvent, dans certaines cas, mettre la vie en danger, incluant une réaction cutanée grave survenue à la suite d'une hypersensibilité généralisée au glyburide chez un patient; des complications splanchniques et rénales, suivies d'une bronchopneumonie et d'une insuffisance rénale ont mené au décès¹⁰.

Une réaction d'hypersensibilité peut être provoquée par le glyburide ou par l'un des excipients de PRO-GLYBURIDE. Une sensibilité croisée aux sulfamides ou à leurs dérivés peut survenir chez des patients traités par des sulfonylurées administrées par voie orale.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : une hypoglycémie sévère imitant les troubles aigus du système nerveux central peut se produire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une porphyrie hépatique et des réactions ressemblant au disulfirame ont été signalées.

Des cas d'hyponatrémie ont été signalés à la suite de l'administration de sulfonylurées, le plus souvent chez des patients recevant d'autres médicaments ou souffrant de maladies connues pour causer une hyponatrémie ou pour augmenter la sécrétion d'hormones antidiurétiques. Des cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) ont été observés à la suite de l'administration de sulfonylurées, ce qui indique que ces composés peuvent accroître l'action périphérique (antidiurétique) de l'ADH et/ou en augmenter la sécrétion.

Affections du système nerveux : des céphalées, de l'acouphène et des étourdissements ont été signalés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : des réactions de porphyrie cutanée tardive et de photosensibilité ont été signalées.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Aucune donnée clinique n'est disponible.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables graves et imprévus qui suivent, non inscrits antérieurement dans la section « Aperçu des effets indésirables au médicament » de la monographie de produit, ont été signalés pour PRO-GLYBURIDE. Étant donné que ces effets ont été volontairement déclarés au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est généralement pas possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir un lien de causalité avec le médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie, neutropénie

Affections cardiaques : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque aiguë, torsade de pointes

Affections oculaires : cécité

Affections gastro-intestinales : ascite, constipation, hémorragie digestive basse, méléna, occlusions du côlon, pancréatite aiguë, varices œsophagiennes

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : détérioration générale de l'état de santé, insuffisance polyviscérale, interactions médicamenteuses, médicament inefficace, mort, oedème périphérique, trouble mal-défini

Affections hépatobiliaires : cirrhose cryptogénétique, cirrhose hépatique, hépatite aiguë, hépatite toxique, lésions hépatiques, lésions hépatocellulaires, troubles hépatiques

Infections et infestations : candidurie, enterite cytomégalovirale, gastroentérite, infection à acinetobacter, infection à staphylocoque, mucormycose

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : chute, exposition accidentelle, intoxication, toxicité d'agent thérapeutique, toxicité de médicament, surdose, traumatisme cérébral

Investigations : anticorps antinucléaires positif, augmentation de la glycémie, diminution de l'hémoglobine, échelle de coma de Glasgow anormal, électrocardiogramme intervalle QT allongé, élévation des transaminases, élévation du taux sanguin de créatinine

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, acidose métabolique, déshydratation, diabète, diminution de l'appétit, perte de connaissance hypoglycémique, retard pondéro-statural

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, polyarthrite rhumatoïde, pseudopolyarthrite rhizomélisque

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes) : adénome rectale, néoplasme maligne

Affections du système nerveux : accident vasculaire hémorragique, coma, coma hypoglycémique, diminution du degré de conscience, dysarthrie, dysfonctionnement moteur, encéphalopathie hypoglycémique, état altéré de conscience, hémiparésie, symptôme neurologique

Affections psychiatriques : abus de drogue intentionnel, changement de l'état mental, comportement anormal, délire, désorientation, état confusionnel, hallucination, trouble mental

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hypertension artérielle pulmonaire, hypoxie, insuffisance respiratoire, pneumonie par aspiration, tachypnée, troubles pulmonaires

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : dermatite exfoliative, éruption cutanée toxique, hyperhidrose, trouble d'IgA linéaire

Affections vasculaires : effondrement circulatoire, hypertension, hypotension

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

L'utilisation concomitante de bosentan et PRO-GLYBURIDE (glyburide) est contre-indiquée (voir sections CONTRE-INDICATIONS et Interactions médicament-médicament, Tableau 1).

Aperçu

Le glyburide est fortement métabolisé au niveau du foie par le cytochrome P450. Les isoformes 2C9, 2C19 et 3A4 sont impliqués, chacun à un niveau inconnu. Glyburide est aussi un substrat de la glycoprotéine-p.^{25-27,30,35,38,39,54} Le taux de glycémie devrait être surveillé attentivement si PRO-GLYBURIDE est administré avec d'autres médicaments dont le métabolisme dépend des isoformes 2C9, 2C19, 3A4 du cytochrome P450 et de la glycoprotéine-p. En outre, la prise d'insuline et d'autres antidiabétiques oraux peuvent intensifier l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées. Lorsque c'est le cas, les patients devraient être suivis. Voir le Tableau 1, ici-bas. Voir aussi la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, *Métabolisme*.

Interactions médicament-médicament

Les patients qui prennent ou cessent d'utiliser certains médicaments pendant qu'ils prennent PRO-GLYBURIDE peuvent observer des modifications dans le contrôle de leur glycémie. Une étude menée sur 12 volontaires sains a démontré que l'administration concomitante de clarithromycine augmente la concentration plasmatique du glyburide. Une hypoglycémie grave a été signalée suite à la co-administration de ces deux médicaments^{6,26,27,47}. Voir le Tableau 1, ici-bas.

Une interaction potentielle menant à une hypoglycémie grave entre le miconazole oral et des agents hypoglycémiques oraux a été signalée. Il n'est pas connu si cette interaction est aussi présente avec les préparations intraveineuses, topiques ou vaginales du miconazole. Voir le Tableau 1, ici-bas.

Tableau 1 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Acide para-aminosalicylique	T	Ces agents peuvent intensifier l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées.	Les patients traités par PRO-GLYBURIDE qui reçoivent l'un de ces agents doivent être surveillés de près afin de déceler les signes de réactions hypoglycémiques. Lorsque l'administration de l'un ou l'autre de ces médicaments à un patient traité par PRO-GLYBURIDE cesse, il faut surveiller de près les signes de perte de l'équilibre glycémique chez ce patient.
Agents sympatholytiques (p. ex., bêta-bloquants, guanéthidine)	T		
Agents tuberculostatiques	T		
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	T		
Azapropazone	T		
Chloramphénicol	T		
Clarithromycine ^{6,26,27,47}	EC, É		
Cyclophosphamide	T		
Dérivés coumariniques	T		
Disopyramide ⁵²	T		
Fenfluramine	T		
Fényramidol (phényramidol)	T		
Fibrates (clofibrate)	T		
Fluconazole ²	T		
Fluoxétine	T		
Ifosfamide	T		
Inhibiteurs de l'ECA	T		
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	T		
Insuline et autres antidiabétiques (oraux)	T		
Miconazole ²	T		
Oxyphenbutazone	T		
Pentoxifylline (à fortes doses par voie parentérale)	T		
Phénylbutazone	T		
Probénécide	T		
Propranolol	T		
Quinolones	T		
Salicylés	T		
Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles	T		
Sulfamides (p. ex., sulphaphénazole)	T		
Sulfinpyrazone	T		
Tétracyclines	T		
Tritoqualine	T		
Trofosfamide	T		
Acétazolamide	T	Ces médicaments ont tendance à provoquer une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique.	Les patients traités par PRO-GLYBURIDE qui reçoivent l'un de ces agents doivent être surveillés de près pour déceler des signes de perte de l'équilibre glycémique. Lorsque l'administration de l'un ou l'autre de ces médicaments à un patient traité par PRO-GLYBURIDE cesse, il faut surveiller de près
Acide nicotinique (à des doses pharmacologiques)	T		
Barbituriques	T		
Corticostéroïdes	T		
Danazol ⁵²	T		
Diazoxide	T		
Diurétiques (diurétiques thiazidiques, furosémide)	T		
Épinéphrine (p. ex., adrénaline) et autres agents sympathomimétiques	T		

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Glucagon	T		les signes de réactions hypoglycémiques chez ce patient.
Inhibiteurs calciques	T		
Isoniazide	T		
Laxatifs (après un usage prolongé)	T		
Œstrogènes et agents progestatifs	T		
Phénothiazines	T		
Phénytoïne	T		
Produits thyroïdiens	T		
Rifampicine ³⁸	EC	Il a été démontré que la co-administration de rifampicine réduit les niveaux plasmatiques de glyburide.	Lorsque rifampicine est administré à un patient recevant PRO-GLYBURIDE, le patient devrait être observé attentivement pour déceler une perte de contrôle de la glycémie. Lorsque rifampicine est cessé chez un patient recevant PRO-GLYBURIDE, ce patient devrait être observé attentivement pour déceler une hypoglycémie.
Barbituriques (et autres sédatifs et hypnotiques)	T	L'action des barbituriques (et autres sédatifs et hypnotiques) peut être prolongée par l'utilisation d'PRO-GLYBURIDE.	Les barbituriques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui reçoivent un hypoglycémiant oral.
Bosentan	EC	Une intensification du risque de lésion cholestatique du foie et une augmentation de l'incidence de taux élevés d'enzymes hépatiques ont été observés chez des patients recevant du glyburide en concomitance avec du bosentan. Ces deux médicaments inhibent la pompe d'exportation des sels biliaires (Bsep) menant à une accumulation intracellulaire de sels biliaires cytotoxiques ^{7,13,51} .	Cette association médicamenteuse ne doit pas être utilisée (voir la section CONTRE-INDICATIONS).
Dérivés coumariniques	T	PRO-GLYBURIDE peut intensifier ou diminuer les effets des dérivés coumariniques.	

Nom propre	Réf	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	É	PRO-GLYBURIDE peut augmenter les taux de cyclosporine plasmatique et en accroître éventuellement la toxicité ²⁰ .	Il est recommandé d'exercer une surveillance et d'adapter la dose de cyclosporine lorsque celle-ci est prise en concomitance avec PRO-GLYBURIDE.
Médicaments contenant de l'alcool	É	La consommation aiguë et la consommation chronique d'alcool peuvent l'une comme l'autre intensifier ou diminuer l'effet hypoglycémiant de PRO-GLYBURIDE et ce, de façon imprévisible.	L'intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame: rougeur de la peau, sensation de chaleur, sensation ébrieuse, nausées, et parfois tachycardie) peut survenir chez les patients traités avec des sulfonylurées. La prudence est de mise lorsque PRO-GLYBURIDE est administré en association avec des médicaments qui contiennent de l'alcool.
Antagonistes des récepteurs H ₂ , bêta-bloquants, clonidine ou réserpine	T		L'utilisation concomitante de ces agents et de PRO-GLYBURIDE peut provoquer une intensification ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.
Nicorandil	T	Certaines données provenant de l'expérimentation animale <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> indiquent un potentiel de détérioration de l'activité du nicorandil par le glyburide ^{31,43} .	La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue.
Agents sympatholytiques (p. ex., bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine ou réserpine)	T		Les signes de contre-régulation adrénurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise concomitante de PRO-GLYBURIDE et de ces agents.

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QTc : des études publiées ont suggéré une association entre la prise du glyburide et l'allongement de l'intervalle QTc. La prudence est nécessaire lors de l'emploi concomitant du glyburide et des médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QTc. Des médicaments associés avec l'allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou torsade de pointes incluent, de façon non limitative, les exemples présentés dans la liste qui suit. Les classes chimique/pharmacologiques sont listées lorsque certains membres de la classe, mais pas nécessairement tous, ont été impliqués dans l'allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou torsade de pointes.

Antiarythmiques de la classe IA (p. ex. quinidine, procainamide, disopyramide); antiarythmiques de la classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide); antiarythmiques de la classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone); antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. ex. l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline); opioïdes (p. ex. méthadone); antibiotiques macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus); antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex. moxifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacine); antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole); dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. dolasétron, ondansétron); inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib, nilotinib, lapatinib); inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex. vorinostat); agonistes des récepteurs β 2-adrénérgiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

La prudence est de mise lorsque PRO-GLYBURIDE est utilisé avec des médicaments qui peuvent perturber les concentrations d'électrolytes, incluant de façon non limitative les médicaments suivants : diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et connexes; laxatifs et lavements; amphotéricine B; et corticostéroïdes à forte dose.

Les listes de médicaments énumérées ci-dessus ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter des sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QT/QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens qui, selon des études récentes, exercent de tels effets.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Aucun effet du médicament sur les résultats d'essais de laboratoire n'a été établi.

Effets au médicament sur le style de vie

Une hypoglycémie ou une hyperglycémie peut diminuer la vigilance et allonger le temps de réaction, surtout au début ou à la suite d'une modification du traitement ou lorsque PRO-GLYBURIDE (glyburide) n'est pas pris de façon régulière. Cela peut, par exemple, altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

La consommation aiguë et chronique d'alcool peuvent, l'une comme l'autre intensifier ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glyburide de façon imprévisible. L'intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame : rougeur de la peau, sensation de chaleur, sensation vertigineuse, nausées et parfois tachycardie) peut survenir chez les patients traités avec des sulfonylurées. Il est possible de prévenir ces réactions en évitant la consommation d'alcool.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologique

Il n'existe pas de posologie fixe pouvant corriger la glycémie en présence de diabète. Il faut donc établir pour chaque patient la dose minimale en mesure d'abaisser la glycémie de façon satisfaisante.

Au cours d'un traitement prolongé, la réponse des patients aux hypoglycémiantes oraux peut diminuer graduellement à la suite d'une aggravation de leur diabète. Les patients doivent donc être suivis régulièrement par des évaluations cliniques et des essais de laboratoire, incluant des mesures de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1C}), pour déterminer la posologie minimale efficace et pour déceler tout échec primaire ou tout échec secondaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il faut envisager l'ajustement de la dose de glyburide chaque fois que le patient présente des symptômes le prédisposant à une hypoglycémie ou à une hyperglycémie (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Étant donné qu'un meilleur contrôle du diabète est en soi associé à une plus grande insulinosensibilité, les besoins en glyburide peuvent diminuer durant le traitement. Pour éviter l'hypoglycémie, il faudra envisager, en temps opportun, une réduction de la dose de PRO-GLYBURIDE ou l'arrêt du traitement.

Le médecin décidera du moment de la prise et de la répartition des doses du médicament en prenant en considération les habitudes de vie du patient.

La première dose devrait être prise pendant ou être prise immédiatement après le petit déjeuner. Les patients qui mangent seulement un petit déjeuner léger devraient différer la première dose du jour jusqu'à l'heure du dîner. Si une seconde dose quotidienne est exigée, celle-ci devrait être prise avec le repas du soir.

Il est très important de ne pas sauter des repas suivant la prise des comprimés.

Rénal : PRO-GLYBURIDE est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance rénale grave (p. ex. clairance de la créatinine plus basse que 30 mL/min). Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, la posologie initiale, l'augmentation de la dose, et l'entretien de la posologie devraient être évalués de façon conservatrice afin d'éviter les réactions hypoglycémiques.

Population pédiatrique (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de PRO-GLYBURIDE (glyburide) n'ont pas été établies au sein de cette population. L'emploi chez les patients âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandé.

Population gériatrique (>60 ans) : les patients âgés ayant le diabète de type 2 sont plus à risque de développer de l'hypoglycémie. L'initiation et l'augmentation de la dose de PRO-GLYBURIDE devraient être effectuées avec prudence chez les patients âgés de plus de 60 ans. Il est recommandé de débiter le traitement avec la dose la plus petite (2.5 mg) chez ces patients. Voir *Posologie recommandée et modification posologique*, ci-dessous.

Posologie recommandée et modification posologique

Posologie initiale habituelle

Chez les diabétiques récemment diagnostiqués, la dose initiale est de 5 mg par jour; toutefois il est recommandé que le traitement soit initié avec la dose la plus faible, soit de 2,5 mg, chez les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients à tendance hypoglycémique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) ou chez ceux pesant moins de 50 kg. La dose initiale devrait être prise avec le petit déjeuner ou avec le premier repas de la journée; cette dose doit être maintenue durant 5 à 7 jours. Selon la réponse, la dose devra être augmentée ou diminuée par paliers de 2,5 mg. L'augmentation et la diminution devraient être basées sur le suivi régulier de la glycémie.

Posologie d'entretien habituelle

Il arrive occasionnellement que l'équilibre soit maintenu avec une dose quotidienne de 2,5 mg. La majorité des cas peut cependant être équilibrée au moyen d'une dose unique quotidienne de 5 à 10 mg (1 à 2 comprimés) administrée pendant ou immédiatement après le petit déjeuner. Les patients ne prenant qu'un petit déjeuner léger devraient reporter la première prise du médicament au dîner. Une dose unique de 10 mg ne doit pas être dépassée. Si une dose de plus de 10 mg (2 comprimés) par jour est nécessaire, le surplus devra être administré au souper.

Posologie quotidienne maximale

La dose quotidienne maximale de PRO-GLYBURIDE est de 20 mg. Une dose unique de 10 mg ne doit pas être dépassée. Les doses quotidiennes plus importantes doivent être divisées en au moins 2 doses séparées.

En remplacement d'autres hypoglycémifiants oraux

Il n'y a pas d'équivalence posologique précise entre PRO-GLYBURIDE et les autres antidiabétiques oraux. Il faut interrompre le médicament oral précédent et commencer PRO-GLYBURIDE à raison de 5 mg par jour (2,5 mg pour les patients âgés de plus de 60 ans, chez les patients à tendance hypoglycémique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) ou chez ceux pesant moins de 50 kg.). Cette posologie s'applique également aux patients qui, avant la substitution, recevaient la dose maximale d'un autre antidiabétique oral. La teneur et la durée d'action de l'agent antidiabétique utilisé précédemment doivent être

prises en considération. Une interruption du traitement pourrait être nécessaire afin d'éviter un effet cumulatif entraînant un risque d'hypoglycémie.

Il faut établir la dose d'entretien de la même façon que pour les diabétiques dont le diagnostic vient d'être posé.

En remplacement de l'insuline

Pour remplacer l'insuline par le glyburide chez un patient atteint de diabète de type 2, léger et stable, il faut d'abord cesser l'insulinothérapie durant 2 ou 3 jours pour établir si la diète et l'exercice suffisent à maîtriser la glycémie. Au cours de cette fenêtre thérapeutique, il faut vérifier au moins 3 fois par jour si du glucose et des corps cétoniques sont présents dans l'urine et le médecin doit analyser soigneusement les résultats de ces essais. L'apparition d'une cétonurie importante s'accompagnant d'une glycosurie dans les 12 à 24 heures suivant l'arrêt de l'insuline indique fortement une tendance à la cétose chez le patient et interdit le remplacement de l'insuline par des sulfonylurées.

Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, à moins qu'il ne soit bientôt l'heure de prendre la dose suivante. Il ne faut jamais tenter de corriger une erreur, comme l'oubli d'une dose, par l'augmentation de la dose suivante.

Le médecin et le patient devront discuter au préalable des mesures à prendre lors de l'oubli d'une dose ou lors du saut d'un repas.

Si une dose trop élevée ou supplémentaire de PRO-GLYBURIDE est prise par inadvertance, il faut le signaler immédiatement à un médecin (voir la section SURDOSAGE).

Administration

Les comprimés de PRO-GLYBURIDE doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide; un demi-verre à un verre d'eau est recommandé.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Un surdosage aigu, ainsi qu'un traitement de longue durée avec une dose trop élevée de glyburide peut entraîner une hypoglycémie de longue durée, grave et menaçante pour la vie. Toutefois, il faut savoir que cette manifestation survient à des posologies très variables et peut même apparaître à des doses thérapeutiques chez les patients hypersensibles. Les surdoses importantes et les réactions graves avec des signes tels que la perte de conscience ou autres troubles neurologiques graves sont des urgences médicales et nécessitent un traitement immédiat et l'admission à l'hôpital.

Symptômes

Les signes de l'hypoglycémie incluent : transpiration, rougeurs ou pâleurs, engourdissement, froideur, faim, tremblements, mal de tête, étourdissement, pouls élevé, palpitations, augmentation de la pression artérielle, et appréhension, lors des cas légers. Dans les cas plus graves, un coma peut survenir. Les symptômes de l'hypoglycémie ne sont pas toujours aussi typiques que ceux décrits plus haut et les sulfonylurées pourraient causer le développement insidieux de symptômes qui peuvent mimer une insuffisance cérébrovasculaire.

Traitement

En cas d'hypoglycémie, il faut cesser le traitement et administrer immédiatement une quantité suffisante de glucose. Après qu'un remplacement aigu de glucose ait été complété, il pourrait s'avérer nécessaire d'administrer une perfusion intraveineuse de glucose de plus faible concentration de manière à veiller à ce que l'hypoglycémie ne se reproduise pas. Des perfusions continues de glucose durant des heures, voir des jours, ont déjà été nécessaires. La glycémie du patient doit être surveillée attentivement pendant au moins 24 heures. Une admission à l'hôpital pourrait être nécessaire comme mesure de précaution.

Les symptômes de l'hypoglycémie disparaissent presque toujours lorsque la maîtrise de la glycémie est obtenue. Toutefois, certaines hypoglycémies provoquées par des sulfonylurées peuvent être réfractaires au traitement et récurrentes, particulièrement chez les patients âgés et les patients souffrant de malnutrition. Dans les cas graves avec une évolution prolongée, l'hypoglycémie ou le danger de retomber en hypoglycémie, peut persister pendant plusieurs jours. Les patients doivent donc faire l'objet d'une étroite surveillance.

Les patients qui ont ingéré des quantités mortelles de glyburide nécessitent une désintoxication (p. ex., un lavage gastrique puis du charbon activé).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'activité principale de PRO-GLYBURIDE est de stimuler la libération d'insuline par le pancréas. Des effets extra-pancréatiques pourraient intervenir dans le mode d'action des sulfonylurées administrées par voie orale. L'insertion d'une chaîne alkyle dans l'anneau benzénique donne un produit très actif. L'activité hypoglycémique de 5 mg de PRO-GLYBURIDE équivaut approximativement à celle de 1 g de tolbutamide, 500 mg d'acétohexamide, ou 250 mg de chlorpropamide.

Pharmacodynamique

Électrophysiologie cardiaque : un essai clinique a été effectué dans lequel des patients atteints de diabète de type 2 ont été randomisés pour recevoir soit du glibenclamide (N=15) ou de la metformine (N=15). Des électrocardiogrammes ont été effectués au début de l'étude et après 2 mois de traitement. Le glibenclamide fut associé à un allongement significatif de l'intervalle QTc (433 ± 24 à 467 ± 24 ms, $p < 0.001$) du début jusqu'au deuxième mois de traitement, tandis que la metformine fut associée à une diminution de l'intervalle QTc (444 ± 15 à 432 ± 15 ms, $p < 0.01$)³⁴.

Pharmacocinétique

Absorption : le glyburide est absorbé en grande partie par le tractus intestinal^{4,45}. Le comportement pharmacocinétique du glyburide a été observé chez 2 sujets après l'administration orale de glyburide radiomarqué au ¹⁴C et il a été démontré qu'il suit un modèle multi-compartimental complexe⁴. Les concentrations plasmatiques ont révélé une montée et une baisse rapides immédiatement avant et suivant l'obtention des valeurs maximales.

Distribution : les sulfonylurées se lient dans une large mesure aux protéines sériques. Le déplacement du glyburide des sites de liaison aux protéines par d'autres médicaments peut entraîner une intensification de l'effet hypoglycémiant

Métabolisme : le glyburide est largement métabolisé dans le foie par le cytochrome P450. Les isoformes 2C9, 2C19 et 3A4 sont impliqués, chacun dans une proportion inconnue. Le glyburide est aussi un substrat de la glycoprotéine-p^{25-27,30,35,38,39,54}. La glycémie doit donc être surveillée attentivement si PRO-GLYBURIDE est administré de façon concomitante avec d'autres médicaments qui dépendent de 2C9, 2C19, 3A4 ou glycoprotéine-p pour leur métabolisme.

Les principaux métabolites de glyburide résultent de l'hydroxylation de l'anneau cyclohexyle en dérivés 4-*trans-hydroxy* (métabolite principal) et 3-*cis-hydroxy* (métabolite secondaire). Chez le lapin, ces métabolites ne participent pas de façon importante à l'effet hypoglycémiant, car ils n'exercent qu'une faible activité ($1/400^e$ et $1/40^e$, respectivement, de celle du glyburide). Cependant, les résultats d'une petite étude (n=8) croisée, contrôlée au placebo, chez les humains où ces métabolites ont été administrés par route intraveineuse suggèrent qu'ils contribuent à

l'effet hypoglycémiant chez l'humain^{22,46}. Le rôle des reins dans la biotransformation du médicament semble minime.

Excrétion : le temps de demi-vie rapporté varie entre 1.9 et 16 heures. Le glyburide est éliminé sous forme de métabolites dans la bile et l'urine^{9,45}.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale : dans une étude effectuée chez des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale (n=13) qui ont reçu une dose orale unique de glyburide en solution, aucun lien n'a été trouvé entre la clairance de la créatinine (CL_{CR}) et la clairance du glyburide chez les patients normaux et ceux ayant une insuffisance rénale modérée (CL_{CR} 29 – 131 mL/min). Chez un patient ayant une insuffisance rénale grave (CL_{CR} of 5mL/min), cependant, la clairance du glyburide fut diminuée de façon significative, résultant en une demi-vie de 11 heures comparée à 2 – 5 heures chez les patients sans insuffisance rénale grave⁴¹.

Dans une autre étude chez des patients diabétiques ayant reçu une dose unique de glyburide, des niveaux réduits de métabolites éliminés dans l'urine des patients avec des insuffisances rénales (n=11) on été observés, comparé aux patients avec une fonction rénale normale (n=11), ce qui suggère que chez les patients avec insuffisance rénale, les métabolites du glyburide pourraient être éliminés par la voie complémentaire non-rénale d'excrétion biliaire²³.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, il y a une augmentation de l'excrétion des métabolites dans la bile, l'augmentation étant fonction de la gravité de l'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

PRO-GLYBURIDE doit être conservé à une température ambiante se situant entre 15 et 30°C, et il ne doit pas être conservé au-delà de la date de péremption figurant sur l'emballage.

Conserver en lieu sûr et hors de la portée des enfants et des animaux.

Les portions non-utilisées de médicament ne devraient pas être éliminés en les jetant dans les canalisations ou dans les ordures ménagères.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PRO-GLYBURIDE 5 mg contient 5 mg de glyburide (non micro-ionisé). Chaque comprimé renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : amidon (amidon de maïs et amidon de maïs pré-gélatinisé), lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

Les comprimés de PRO-GLYBURIDE (glyburide) 5 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, ovales avec une ligne sécable sur les deux côtés. L'inscription « BM/EU » figure sur les deux côtés du comprimé. Les comprimés de PRO-GLYBURIDE 5 mg sont offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés et en boîtes de 30 comprimés. Les plaquettes alvéolées contiennent 3 comprimés par 5 et il y a 2 plaquettes par boîte.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

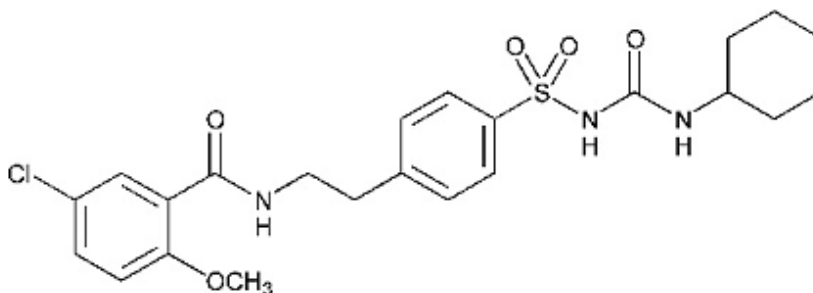
Nom propre: Glyburide (selon l'USP), glibenclamide (selon l'EP)

Nom chimique: 1-[[4-[2-[(5-chloro-2-méthoxybenzoyl)amino]éthyl]phényl]sulfonyl]-3-cyclohexylurée

Formule moléculaire: C₂₃H₂₈ClN₃O₅S

Masse moléculaire: 494

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Description: Poudre cristalline blanche ou quasi blanche, presque inodore à inodore.

Point de fusion: 169 à 174 °C

Solubilité:
Pratiquement insoluble dans: eau, éther
Légèrement soluble dans: éthanol, méthanol
Modérément soluble dans: chloroforme, chlorure de méthylène
Modérément soluble (avec la formation du sel) dans: solution alcaline
Très soluble dans: diméthylformamide

ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée clinique n'est disponible.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Animal

Chez le lapin, l'administration par voie orale de 0,2 mg/kg de PRO-GLYBURIDE a abaissé la glycémie de 25 %, un effet qui s'est produit 3 heures après l'administration du médicament et qui a duré plus de 24 heures. La durée d'action de 200 mg/kg de tolbutamide était beaucoup plus courte⁵. Dans le pancréas de rat isolé, le glyburide a produit une augmentation soutenue de l'insulinosécrétion, tandis que le tolbutamide a produit une augmentation plus rapide mais de plus courte durée²⁸. L'exposition de fragments isolés de pancréas de rat au tolbutamide durant une brève période de temps a causé une brève sécrétion d'insuline, tandis que l'effet de PRO-GLYBURIDE a duré plus longtemps et a surpassé la durée d'exposition¹⁸. En présence de 0,5 mcg/mL de glyburide, la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans isolés du rat a été continue; contrairement à l'effet de 0,3 mg/mL de tolbutamide qui n'a pas été maintenu¹⁶.

Pharmacologie de l'innocuité

Il a été rapporté que le glibenclamide peut bloquer les chaînes canaux potassiques ATP-dépendants dans des myocytes cardiaques et des cellules des îlots de Langerhans pancréatiques⁵⁶, ainsi que les canaux K⁺ rectifiant retardés neuronaux et cardiaques⁴⁴. Chez les chiens post-infarctus anesthésiés (N=10/traitement), le glibenclamide (0,3 à 10 mg/kg i.v.) a eu des effets pro-arythmique, tel que démontré par une augmentation de l'inductibilité, une baisse du seuil de fibrillation ventriculaire, et des taux de survie réduits¹¹.

Humain

Une amélioration des niveaux de tolérance au glucose et de la glycémie aléatoire par rapport à seulement effectuer une diète a été notée; l'amélioration de la tolérance au glucose a été attribuée à la combinaison d'un niveau réduit de sucre plasmatique lorsqu'à jeun et une meilleure tolérance à la charge de glucose¹².

Au cours d'une étude comparant les effets de la phenformine, la metformine et le glyburide sur 6 patients atteints du diabète de type 2³⁷, il a été démontré que la plus grande réduction de la glycémie était obtenue suite au traitement avec le glyburide et correspondait avec les niveaux d'insuline sérique les plus élevés observés. Bien qu'une élévation modérée et globale des concentrations sériques de lactate ait été observée chez les patients traités avec la phenformine et la metformine, respectivement, des taux normaux de lactate ont été observés chez les patients traités avec du glyburide. Des effets similaires ont été observés sur les ratios lactate/pyruvate et sur les taux d'alanine, de glycérol et des corps cétoniques; seule l'administration de phenformine a résulté en une augmentation significative des taux de triglycérides sériques.

TOXICOLOGIE

La DL₅₀ après administration par voie orale de glyburide s'est avérée supérieure à 15 g/kg de poids corporel chez les souris blanches, les rats et les cobayes et supérieure à 10 g/kg de poids corporel chez les lapins et les chiens. La DL₅₀ après injection intrapéritonéale est de 6,3 à 8,4 g/kg de poids corporel chez les rats.

Durant une année entière, des expériences alimentaires prolongées chez des rats et des chiens ont été effectuées. Du glyburide a été ajouté à la nourriture des rats à des doses quotidiennes approximatives de 0,2, de 1,0 et de 5,0 mg/kg de poids corporel. La dose la plus élevée représente 350 fois la dose hypoglycémique minimale efficace chez l'être humain. Des essais répétés sur le fonctionnement des organes ont été réalisés. Des examens hématologiques, des contrôles glycémiques et des analyses d'urine ont aussi été effectués tous les 3 mois. Les essais sur le fonctionnement des organes et les analyses de sang et d'urine n'ont révélé aucun résultat anormal chez les rats. L'autopsie n'a montré aucun changement macroscopique ni histologique pouvant être attribué à un effet toxique du glyburide.

Le glyburide a été administré par voie buccale à des chiens à des doses quotidiennes de 0,4, de 2,0 et de 10,0 mg/kg de poids corporel. La dose la plus élevée représente 650 fois la dose hypoglycémique minimale efficace chez l'être humain. Les contrôles réguliers de la numération globulaire, de la glycémie, de l'urine, des électrolytes, de l'électrophorèse, de l'azotémie et des taux d'enzymes sériques (GPT, GOT, LDH, PA) n'ont fait ressortir aucune anomalie. Tous les animaux ont eu un comportement normal au cours de la période expérimentale. Ni vomissements, ni diarrhée, ni variation de poids n'ont été observés. L'autopsie et les études histologiques n'ont mis à jour aucune anomalie.

Des études tératologiques chez le rat et le lapin ont été réalisées. Des rates ont reçu du glyburide à des doses quotidiennes de 0,2, de 20 et de 2000 mg/kg de poids corporel du 7^e au 16^e jour de gestation. Chez les lapines, des doses de 0,035, de 3,5 et de 350 mg/kg de poids corporel ont été administrées dans une suspension d'amidon par un tube gastrique, du 7^e au 17^e jour de gestation. L'examen des fœtus intacts suivi de l'examen des coupes transversales et des squelettes colorés n'ont montré aucun signe d'action tératogène.

RÉFÉRENCES

1. Abbate SL, Hoogwerf BJ. Hemolytic anemia associated with sulfonylurea use. Case study and review of literature. *Diabetes Care*. 1990 Aug;13(8):904-5.
2. Albengres E, Le Louët H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1998 Feb;18(2):83-97.
3. Asplund K, Wiholm BE, Lithner F. Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report of 57 cases. *Diabetologia*. 1983 Jun;24(6):412-7.
4. Balant L, Fabre J, Zahnd GR. Comparison of the pharmacokinetics of glipizide and glibenclamide in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1975;8(1):63-69.
5. Bänder A, Pfaff W, Schmidt FH, Stork H, Schröder HG. Zur Pharmakologie von HB 419, einem neuen, stark wirksamen oralen Antidiabeticum. *Arzneimittelforschung*. 1969;19:1363-1372.
6. Bussing R, Gende A. Severe hypoglycaemia from clarithromycin-sulfonylurea drug interaction. *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1659-60.
7. Byrne JA, Strautnieks SS, Mieli-Vergani G, Higgins CF, Linton KJ, Thompson RJ. The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors. *Gastroenterology*. 2002 Sep;123(5):1649-58.
8. Canadian Diabetes Association. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada (2008). *Canadian Journal of Diabetes*. September 2008;32(Supplement 1).
9. Christ OE, Heptner W, Rupp W. Investigations on absorption, excretion, and metabolism in man after administration of 14C-labeled HB 419. *Horm Metab Res*. 1969;1(Suppl):51-54.
10. Clarke BF, Campbell IW, Ewing DJ, Beveridge GW, MacDonald MK. Generalized hypersensitivity reaction and visceral arteritis with fatal outcome during glibenclamide therapy. *Diabetes*. 1974 Sep;23(9):739-42.
11. D'Alonzo AJ, Sewter JC, Darbenzio RB, Hess TA. Effects of cromakalim or glibenclamide on arrhythmias and dispersion of refractoriness in chronically infarcted anesthetized dogs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1995 Aug;352(2):222-8.
12. Doar JW, Thompson ME, Wilde CE, Sewell PF. Diet and oral antidiabetic drugs and plasma sugar and insulin levels in patients with maturity-onset diabetes mellitus. *Br Med J*. 1976 Feb;1(6008):498-500.
13. Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Stieger B, Meier PJ. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Apr;69(4):223-31.
14. Feldman JM. Glyburide: a second-generation sulfonylurea hypoglycaemic agent. History, chemistry, metabolism, pharmacokinetics, clinical use and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 1985 Mar-Apr;5(2):43-62.
15. Fucella LM, Tamassia V, Valzelli G. Metabolism and kinetics of the hypoglycaemic agent glipizide in man - comparison with glibenclamide. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 1973 Feb-Mar;13(2):68-75.
16. Fussgaenger RD, Goberna R, Hinz M, Jaros P, Karsten C, Pfeiffer EF, Raptis S. Comparative studies of the dynamics on insulin secretion following HB 419 and tolbutamide of the perfused isolated rat pancreas and the perfused isolated pieces and islets of rat pancreas. *Horm Metab Res*. 1969;1(Suppl):34-40.

17. Gribble FM, Tucker SJ, Seino S, Ashcroft FM. Tissue specificity of sulfonylureas: studies on cloned cardiac and β -cell K_{ATP} channels. *Diabetes*. 1998 Sep;47(9):1412-8.
18. Grodsky GM, Curry D, Landahl H, Bennet L. Further studies on the dynamic aspects of insulin release *in vitro* with evidence for a two-compartmental storage system. *Acta Diabetol Lat*. 1969 Sep;6 Suppl 1:554-78.
19. Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, Weisbord SD, Fried LF, Good CB *et al*. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009 February; 57(2):335-340.
20. Islam SI, Masuda QN, Bolaji OO, Shaheen FM, Sheikh IA. Possible interaction between cyclosporine and glibenclamide in posttransplant diabetic patients. *Ther Drug Monit*. 1996 Oct;18(5):624-6.
21. Jackson JE, Bressler R. Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycaemic agents: Part 1. *Drugs*. 1981;22(3):211-45.
22. Jönsson A, Hallengren B, Rydberg T, Melander A. Effects and serum levels of glibenclamide and its active metabolites in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2001 Dec;3(6):403-9.
23. Jönsson A, Rydberg T, Sterner G and Melander A. Pharmacokinetics of glibenclamide and its metabolites in diabetic patients with impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53:429-435.
24. Kannisto H and Neuvonen PJ. Adsorption of sulfonylureas onto activated charcoal. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1984;73(2): 253-256.
25. Kirchheiner J, Brockmöller J, Meineke I, Bauer S, Rohde W, Meisel C, Roots I. Impact of CYP2C9 amino acid polymorphisms on glyburide kinetics and on the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Apr;71(4):286-96.
26. Leiba A, Leibowitz A, Grossman E. An unusual case of hypoglycaemia in a diabetic patient. *Ann Emerg Med*. 2004 Oct;44(4):427-8.
27. Lilja JJ, Niemi M, Fredrikson H, Neuvonen PJ. Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide. *Br J Clin Pharmacol*. 2007 Jun;63(6):732-40.
28. Mariani MM. The action of sulfonylureas on the insulin secretion of the perfused rat pancreas. *Acta Diabetol Lat*. 1969;6 Suppl 1:256-70.
29. Meloni G, Meloni T. Glyburide-induced acute haemolysis in a G6PD-deficient patient with NIDDM. *Br J Haematol*. 1996 Jan;92(1):159-60.
30. Meyler's side effects of drugs. 14th edn. Dukes MNG, Aronson JK eds. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.1510
31. Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ. Infarct size-reducing effect of nicorandil is mediated by the K_{ATP} channel but not by its nitrate-like properties in dogs. *Cardiovasc Res*. 1996 Aug;32(2):274-85.
32. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Pearce H, Evans JM, Newton RW, Jung RT, MacDonald TM. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycaemia in patients with diabetes. DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland. Medicines Monitoring Unit. Diabetes Care*. 1997 Sep;20(9):1363-7.
33. Muller R, Bauer G, Schroder R, Saito S. Summary report of clinical investigation of the oral antidiabetic drug HB 419 (glibenclamide). *Horm Metab Res*. 1969;1(Suppl):88-92.

34. Najeed SA, Khan IA, Molnar J, Somberg JC. Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive K⁺ channel effect. *Am J Cardiol.* 2002 Nov 15;90(10):1103-6.
35. Naritomi Y, Terashita S, Kagayama A. Identification and relative contributions of human cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of glibenclamide and lansoprazole: evaluation of an approach based on the in vitro substrate disappearance rate. *Xenobiotica.* 2004 May;34(5):415-27.
36. Nataas OB, Nesthus I. Immune haemolytic anaemia induced by glibenclamide in selective IgA deficiency. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987 Aug;295(6594):366-7.
37. Natrass M, Todd PG, Hinks L, Lloyd B, Alberti KG. Comparative effects of phenformin, metformin and glibenclamide on metabolic rhythms in maturity-onset diabetics. *Diabetologia.* 1977 Apr;13(2):145-52.
38. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Effects of rifampin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide and glipizide. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Jun;69(6):400-6.
39. Niemi M, Cascorbi I, Timm R, Kroemer HK, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Sep;72(3):326-32.
40. Peacock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment of poorly controlled maturity onset of diabetes: tablets or insulin? *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Jun;288(6435):1956-9.
41. Pearson JG, Antal EJ, RaehI CL, Gorsch HK, Craig WA, Albert KS *et al.* Pharmacokinetic disposition of ¹⁴C-glyburide in patients with varying renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 1986 March; 39(3): 318-324.
42. Raptis S, Rau RM, Schröder KE, Faulhaber JD, Pfeiffer EF. Comparative study of insulin secretion following repeated administration of glucose, tolbutamide, and glibenclamide (HB 419) in diabetic and non-diabetic human subjects. *Horm Metab Res.* 1969;1(Suppl):65-72.
43. Reimann F, Ashcroft FM and Gribble FM. Structural basis for the interference between nicorandil and sulfonylurea action. *Diabetes.* 2001 Oct;50(10):2253-9.
44. Rosati B, Rocchetti M, Zaza A, Wanke E. Sulfonylureas blockade of neural and cardiac HERG channels. *FEBS Lett.* 1998 Nov 27;440(1-2):125-30.
45. Rupp W, Christ OE, Fuelberth W. Studies on the bioavailability of glibenclamide. *Arzneimittelforschung.* 1972;22:471-3.
46. Rydberg T, Jönsson A, Røder M, Melander A. Hypoglycaemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabetes Care.* 1994 Sep;17(9):1026-30.
47. Schenkel F, Drug Safety Report No. 1030752, September 2008.
48. Schmidt HAE, Petridge P. Glukose-und HB 419-Konzentration im Blut sowie HB 419-Ausscheidung im Urin nach einmaliger oraler Applilcation von HB 419 14-C. *Arzneim Forsch.* 1969;12:1422-8.
49. Sirek OV, Sirek Z, Policova Z. Inhibition of sulphonylurea-stimulated insulin secretion by beta adrenergic blockade. *Diabetologia.* 1975 Aug;11(4):269-72.
50. Spiller HA and Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. *Am J Health-Syst Pharm* 2006;63;929-38.

51. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):422-430.
52. Stockley IH. *Stockley's Drug Interactions: A Sourcebook of Interactions, Their Mechanism, Clinical Importance and Management*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2002. p.576
53. Taylor KG, John WG, Matthews KA, Wright AD. A prospective study of the effect of 12 months treatment on serum lipids and apolipoproteins A-I and B in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1982 Dec;23(6):507-10.
54. van Giersbergen PL, Treiber A, Clozel M, Bodin F, Dingemans J. In vivo and in vitro studies exploring the pharmacokinetic interaction between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and glyburide. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Apr;71(4):253-62.
55. Vinzio S, Andrès E, Perrin AE, Schlienger JL, Goichot B. Glibenclamide-induced acute haemolytic anaemia revealing a G6PD-deficiency. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Jun;64(3):181-3.
56. Züñkler BJ. Human ether-a-go-go-related (HERG) gene and ATP-sensitive potassium channels as targets for adverse drug effects. *Pharmacol Ther*. 2006 Oct;112(1):12-37.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

Pr PRO-GLYBURIDE

Comprimés de glyburide à 5 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de PRO-GLYBURIDE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PRO-GLYBURIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

PRO-GLYBURIDE (glyburide) est utilisé pour contrôler le taux de glycémie élevé chez les patients atteints du diabète de type 2 stable et léger (débutant à l'âge de la maturité ou de type adulte), ne pouvant être traité seulement par la diète et l'exercice ou lorsque l'insulinothérapie n'est pas appropriée.

Les effets de ce médicament :

PRO-GLYBURIDE abaisse le taux de sucre dans le sang en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas. Le pancréas doit produire de l'insuline pour que ce médicament agisse.

Pendant que vous prenez PRO-GLYBURIDE, vous devez continuer de faire de l'exercice et de suivre la diète que votre médecin vous a recommandée.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre PRO-GLYBURIDE

- si vous souffrez de diabète de type 1;
- si vous avez une hypersensibilité ou une allergie connue au glyburide, aux sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des ingrédients du médicament ou de son contenant;
- en présence d'acidocétose diabétique (état d'urgence causé par un taux de sucre élevée dans le sang, un manque d'insuline et une accumulation de cétones (composés chimiques) dans le sang et l'urine). Cet état doit être traité au moyen d'insuline;
- en présence de précoma ou de coma diabétique;
- si vous avez une maladie du foie grave ou une jaunisse (coloration jaune de la peau et/ou des yeux)
- si vous avez une maladie grave de reins;
- si vous prenez du bosentan;
- si vous êtes enceinte ou allaitez votre enfant.

L'ingrédient médicamenteux est :

Glyburide

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Amidon (amidon de maïs et amidon de maïs pré-gélatinisé), lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

Les formes posologiques sont :

Comprimés. Chaque comprimé contient 5 mg de glyburide.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

PRO-GLYBURIDE peut causer un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie), surtout si vous sautez un repas, faites de l'exercice pendant une longue période de temps, buvez de l'alcool ou prenez un autre antidiabétique en même temps.

Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre conseiller en diabétologie de vous expliquer les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang et quoi faire s'ils apparaissent. Indiquez aussi à vos amis, vos parents ou vos collègues de travail ce qu'il faut faire si votre taux de sucre dans le sang descend trop bas. Vous devez aussi vérifier votre taux de sucre dans le sang comme vous l'a indiqué votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser PRO-GLYBURIDE, si :

- vous avez ou avez eu une maladie du foie, du rein ou du cœur;
- vous avez un bas niveau d'électrolytes (p.ex. potassium, magnésium, ou calcium) dans le sang ou des maladies pouvant conduire à un niveau bas d'électrolytes (p.ex. des vomissements, de la diarrhée, ou une déshydratation);
- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- vous allaitez votre enfant;
- vous avez une maladie du sang appelée carence en G6PD;
- vous avez plus de 60 ans;
- vous prenez de la clarithromycine (un antibiotique) ou du miconazole (un antifongique).

Le lactose monohydraté est un ingrédient non médicamenteux de PRO-GLYBURIDE. Ne prenez pas PRO-GLYBURIDE si votre médecin vous a dit que vous avez une des maladies héréditaires suivantes: une intolérance au galactose, une carence en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose-galactose.

Votre taux de sucre pourrait devenir trop haut (hyperglycémie) si vous avez de la fièvre, avez une infection, si vous subissez une intervention chirurgicale ou un traumatisme (conditions de stress). Contactez votre médecin dans ces situations car votre

traitement pourrait nécessiter un ajustement.

L'emploi de PRO-GLYBURIDE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Conduite d'un véhicule ou opération de machinerie

La vigilance, le temps de réaction et la vision peuvent être affaiblis par un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé (hypoglycémie ou hyperglycémie), surtout au début ou à la suite d'une modification du traitement ou lorsque PRO-GLYBURIDE n'est pas pris de façon régulière. Cela peut altérer votre capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Vous ne devez pas prendre PRO-GLYBURIDE (glyburide) si vous prenez aussi du bosentan. Voir la section "**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**" de ce dépliant.

D'autres médicaments pouvant interagir avec PRO-GLYBURIDE incluent:

- d'autres antidiabétiques oraux et l'insuline;
- des antibiotiques (sulfamides, clarithromycine, rifampicine, quinolones, tétracyclines);
- des médicaments contre la tuberculose (p. ex., l'isoniazide);
- des médicaments antifongiques (miconazole, fluconazole);
- la cyclosporine (un médicament immunosuppresseur);
- anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) incluant la phénylbutazone (utilisés pour le traitement de l'inflammation et de la douleur);
- les corticostéroïdes (utilisés pour le traitement de l'inflammation);
- les salicylés (p. ex., l'acide acétylsalicylique);
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (utilisés pour le traitement de l'hypertension et pour certaines maladies du cœur);
- dérivés de la coumarine (des anticoagulants tels que la warfarine);
- les bêtabloqueurs (utilisés pour le traitement de l'hypertension et pour certaines maladies du cœur);
- des inhibiteurs des canaux calciques (utilisés pour le traitement de l'hypertension);
- des diurétiques (thiazidiques, furosemide) (utilisés pour le traitement de l'hypertension et pour certaines maladies du cœur);
- fibrates (clofibrate), acide nicotinique (utilisés contre les niveaux élevés de gras dans le sang);
- le nicorandil (utilisé pour traiter l'angine);
- les antihistaminiques H2 (utilisés contre les brûlements d'estomac);
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase (utilisés

- pour le traitement de la dépression);
- la fluoxétine (utilisés pour le traitement de la dépression);
- le probénécide (utilisé pour traiter les hauts niveaux d'acide urique dans le sang et la goutte);
- les barbituriques (sédatives, anticonvulsivants);
- la phénytoïne (anticonvulsivants);
- l'œstrogène and la progestérone;
- anabolisants stéroïdiens et les androgènes (hormones mâles);
- le danazol (utilisé pour traiter les kystes au sein et l'endométriase);
- les produits pour la glande thyroïde;
- les laxatifs;
- l'alcool. Evitez les boissons alcoolisées et les médicaments contenant de l'alcool alors que vous prenez PRO-GLYBURIDE car cela peut provoquer une chute du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).

Ceci n'est pas une liste complète d'interactions possibles. Signalez à votre médecin la prise récente de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus ou de tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans prescription médicale. Ne prenez pas d'autres médicaments, à moins qu'ils ne soient prescrits ou permis par votre médecin. Signalez à tous les professionnels de la santé que vous rencontrez que vous prenez PRO-GLYBURIDE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez PRO-GLYBURIDE exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Ne dépassez jamais la dose prescrite.

Dose habituelle:

La dose habituelle est de 2,5 à 10 mg par jour. La dose maximale est de 20 mg par jour. Une dose de plus de 10 mg doit être divisée en 2 prises par jour.

Les comprimés doivent être pris pendant ou tout de suite après un repas.

Surdose:

Une surdose de ce médicament peut causer une glycémie trop basse.

Si vous prenez un plus grand nombre de comprimés que le nombre recommandé, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Si vous oubliez de prendre vos comprimés de PRO-GLYBURIDE, prenez les comprimés oubliés aussitôt que possible, sauf s'il est presque temps pour la prochaine dose. Ne doublez pas la prochaine dose pour compenser la dose oubliée.

Demandez à votre médecin ce que vous devez faire si vous oubliez des doses ou sautez un repas, ou bien si vous ne pouvez prendre une dose au moment prescrit.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

L'effet secondaire le plus commun :

- un faible taux de sucre dans le sang. Si votre taux de sucre dans le sang descend trop bas, vous pouvez avoir les symptômes suivants: tremblements, faiblesse, somnolence, confusion ou encore, avoir très faim. Vous pourriez aussi transpirer beaucoup ou avoir la vue brouillée, le cœur qui bat de façon anormale, de la difficulté à vous concentrer ou un mal de tête qui persiste. Les signes d'une hypoglycémie grave peuvent inclure de la désorientation, une perte de conscience et des convulsions.

D'autres effets secondaires :

- nausées, brûlures d'estomac, sensation de satiété, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales
- des réactions allergiques de la peau (démangeaisons, éruptions cutanées), une plus grande sensibilité à la lumière
- des troubles passagers de la vue (perturbations visuelles transitoires)

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre PRO-GLYBURIDE et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie)		√	
Peu fréquent	Réactions de la peau (démangeaisons, éruptions cutanées)		√	
Rare	Troubles sanguins (ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels)		√	
Très rare	Trouble du foie (jaunissement des yeux ou de la peau)			√
	Réaction allergique (difficulté à respirer, baisse de la tension artérielle)			√

Si vous remarquez les symptômes d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations, des évanouissements ou des convulsions, consultez un médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PRO-GLYBURIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

PRO-GLYBURIDE doit être conservé à une température se situant entre 15 et 30 °C et ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption figurant sur l'emballage.

Conserver hors de la portée des enfants et des animaux.

Il ne faut pas se débarrasser des médicaments dans les canalisations ou dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures participeront à la protection de l'environnement.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9.

Dernière révision : 6 juin 2013

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.