

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>**MYLAN-GLYBE**

Glyburide

Norme du fabricant

Comprimés dosés à 2,5 mg et 5 mg

Hypoglycémiant oral - Sulfonylurée

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85 Advance Road  
Etobicoke (Ontario)  
M8Z 2S6

DATE DE RÉDACTION :  
Le 11 janvier 2016

Numéro de contrôle : 190778

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	23
RÉFÉRENCES .....	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	26

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrMYLAN-GLYBE**

Glyburide

Hypoglycémiant oral - Sulfonylurée

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

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés dosés à 2,5 mg et à 5 mg	Silice colloïdale anhydre, le lactose monohydraté, le stéarate de magnésium, l'amidon (l'amidon de maïs et l'amidon de maïs pré-gélatinisé) et le talc

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

MYLAN-GLYBE (glyburide) est indiqué comme traitement d'appoint à une diète appropriée, à l'exercice et à une perte de poids pour abaisser la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 dont l'hyperglycémie ne peut être traitée par la diète et l'exercice seulement ou lorsque l'insulinothérapie n'est pas nécessaire.

#### **Enfants (< 18 ans)**

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

#### **Personnes âgées**

Les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 traitées par glyburide sont plus sujettes à l'hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

## CONTRE-INDICATIONS

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

- hypersensibilité ou allergie connue au glyburide, à une sulfonylurée 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 de type 1 (anciennement désigné *diabète insulino dépendant* ou DID);
- acidocétose diabétique provoquant ou non un coma. Cet état doit être traité par insulinothérapie;
- précoma ou coma diabétique;
- état de stress lié à une infection grave, à un traumatisme ou à une intervention chirurgicale;
- maladie hépatique, jaunisse évidente ou insuffisance rénale;
- traitement par le bosentan;
- grossesse et allaitement. Au cours de la grossesse, tout antidiabétique oral est à éviter en raison de l'excrétion possible dans le lait humain. La patiente doit cesser l'allaitement ou interrompre le traitement, selon l'importance du médicament pour elle. S'il faut cesser l'administration du glyburide, la patiente doit alors recevoir une insulinothérapie.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Le 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 glyburide sera alors de courte durée. Comme c'est le cas pour tout traitement hypoglycémiant, le patient et le médecin doivent être bien au fait du risque d'hypoglycémie.

Au moment d'amorcer le traitement d'un diabète de type 2, on doit 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 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, on doit envisager l'administration d'une sulfonylurée par voie orale.

### Choix des patients et contrôle

Un choix judicieux des patients s'impose. On recommande d'évaluer la réponse à la sulfonylurée en mesurant le taux de peptide C. Les patients dont le taux de peptide C n'augmente pas seront moins susceptibles d'obtenir une amélioration de leur glycémie.

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 du 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*, doit être distingué 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 épreuves de laboratoire, lesquelles doivent inclure une mesure de la glycémie et des dosages de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C), pour déterminer la posologie minimale efficace et pour déceler tout échec primaire (c'est-à-dire une réduction insuffisante de la glycémie en dépit de l'administration de la dose maximale recommandée) ou tout échec secondaire (c'est-à-dire 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  $\beta$  ainsi que d'autres facteurs diabétogènes exogènes comme l'obésité, la maladie, les traitements médicamenteux ou une tachyphylaxie aux sulfonylurées.

### Appareil cardiovasculaire

Des examens de la documentation ont suggéré que, comparativement au traitement par la metformine ou la gliclazide, il semble y avoir un lien entre l'emploi de sulfonylurées, comme le glyburide, et le risque d'événements cardiovasculaires indésirables, y compris le décès d'origine cardiovasculaire, car ces agents peuvent potentiellement altérer les processus cardioprotecteurs. Ce risque a été observé particulièrement chez les patients chez qui on a diagnostiqué une coronaropathie. La prudence est de mise. 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.

## **Système endocrinien/métabolisme**

**Perte de l'équilibre glycémique :** Si l'on constate l'épuisement de l'effet hypoglycémiant d'une sulfonylurée, il faut réévaluer le traitement.

Quel que soit le traitement antidiabétique, une perte de l'équilibre glycémique peut survenir à la suite d'un stress comme une maladie pendant le traitement, une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez un patient jusqu'alors bien stabilisé. Le cas échéant, il pourra être nécessaire d'ajuster la dose de MYLAN-GLYBE ou d'envisager l'arrêt de ce traitement pour amorcer une insulinothérapie.

## **Hypoglycémie**

L'effet hypoglycémiant du glyburide peut provoquer une hypoglycémie, parfois prolongée, voire menaçant la vie. On réduira ce risque en choisissant rigoureusement les patients, en ajustant soigneusement la posologie et en renseignant adéquatement le patient.

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, certains troubles de la fonction thyroïdienne, insuffisance surrénalienne ou hypophysaire, dose excessive de Glybe, traitement par Glybe en l'absence d'indication ou utilisation concomitante d'autres traitements pouvant abaisser le glucose sanguin (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). On recommande la prudence dans l'emploi des hypoglycémiant oraux chez les sujets atteints de la maladie d'Addison. Si de tels facteurs de risque d'hypoglycémie existent, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de glyburide ou de revoir tout le traitement du diabète. Cela s'applique également si une maladie se déclare en cours de traitement ou si le mode de vie du patient change (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients âgés sont particulièrement sensibles à l'effet hypoglycémiant des médicaments qui abaissent la glycémie. Il peut s'avérer difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées. On doit agir avec circonspection lorsqu'on détermine les posologies initiales et d'entretien afin d'éviter les réactions hypoglycémiques.

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 ce qui est décrit 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 l'hypersudation, 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 bêtabloquants, la clonidine, la réserpine ou la guanéthidine (voir la section Interactions médicament-médicament).

Les épisodes hypoglycémiques d'intensité légère ou modérée peuvent habituellement être traités au moyen de glucides administrés par voie orale. 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 le succès initial des mesures de traitement, l'hypoglycémie peut revenir. Par conséquent, les patients doivent demeurer sous observation étroite.

Une hypoglycémie grave, susceptible de se prolonger et qui a parfois mis en danger la vie du patient, 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 de façon passagère par les quantités de glucose habituelles appelle l'hospitalisation du patient.

### **Hématologie**

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), la prise de sulfonylurées peut provoquer une anémie hémolytique. Comme glyburide est une sulfonylurée, on doit se montrer prudent en cas de déficit en G6PD et envisager le recours à un médicament d'une autre classe.

### **Fonction hépatique**

La biotransformation et l'excrétion des sulfonylurées, y compris du glyburide, peuvent être ralenties chez les patients présentant une dysfonction hépatique (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire, ci-après).

### **Système immunitaire**

Les personnes allergiques à d'autres dérivés de sulfamides sont susceptibles de développer une réaction allergique au glyburide (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Fonction rénale**

Chez les insuffisants rénaux, la dose initiale, les paliers d'augmentation de la dose et la dose d'entretien doivent être ajustés de façon modérée afin d'éviter les réactions hypoglycémiques.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

L'emploi de MYLAN-GLYBE est contre-indiqué pendant la grossesse ou chez les femmes qui planifient une grossesse (voir la section CONTRE-INDICATIONS). 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 grossesse.

**Femmes qui allaitent :**

L'emploi de MYLAN-GLYBE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

**Enfants :**

L'innocuité et l'efficacité de glyburide n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Son emploi n'est donc pas recommandé dans cette population de patients.

**Personnes âgées :**

Les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 sont plus sujettes à l'hypoglycémie et il peut s'avérer difficile de la déceler.

**Surveillance et épreuves de laboratoire**

La glycémie à jeun doit être vérifiée à intervalles réguliers pour évaluer la réponse thérapeutique. On devra aussi mesurer le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C), habituellement à intervalles de 3 à 6 mois, pour s'assurer de l'équilibre glycémique à long terme avec plus de précision.

En présence d'une dysfonction hépatique, on doit évaluer la fonction hépatique des patients avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles réguliers par la suite.

On recommande de surveiller régulièrement la glycémie et la glycosurie chez les patients présentant une dysfonction rénale.

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

On recommande de procéder périodiquement à l'évaluation cardiovasculaire, ophtalmique, hématologique, rénale et hépatique du patient.

**EFFETS INDÉSIRABLES****Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'hypoglycémie est l'effet indésirable important le plus souvent associé aux sulfonylurées, y compris le glyburide.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés avec Mylan-Glybe :

Des cas d'hypoglycémie sévère qui peut être prolongée et même mettre la vie en danger (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une insuffisance hépatique (p. ex., cholestase et ictère) et une hépatite pouvant mener à une insuffisance hépatique qui met la vie en danger (cas isolés).

Des réactions d'hypersensibilité graves et qui mettent parfois la vie en danger, y compris des cas de dyspnée, d'hypotension ou de choc (très rare).



Des cas de thrombocytopénie, de leucopénie, d'agranulocytose, de pancytopenie, d'érythrocytopenie, de granulocytopenie, d'anémie hémolytique et d'anémie aplasique qui peuvent potentiellement mettre la vie en danger (très rare).

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

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

#### **Systeme endocrinien/métabolisme :**

Le traitement par un hypoglycémiant oral peut diminuer la captation de l'iode radioactif par la glande thyroïde.

L'administration d'hypoglycémiant oraux peut s'accompagner de porphyrie hépatique et de réactions rappelant la réponse au disulfirame. Une élévation du taux d'enzymes hépatiques a été signalée très rarement chez des patients traités par le glyburide. Dans des cas isolés, on a observé une altération de la fonction hépatique (p. ex., cholestase et ictère) et une hépatite pouvant régresser après le retrait du médicament ou pouvant provoquer une insuffisance hépatique mettant la vie en danger.

On a signalé des cas d'hyponatrémie à la suite de l'administration de sulfonylurées, (y compris Glyburide), le plus souvent chez des patients qui recevaient d'autres médicaments ou qui souffraient de maladies reconnues pour causer une hyponatrémie ou augmenter la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH). Aucun cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) n'a été associé au glyburide, mais on a observé ce dérèglement à la suite de l'administration d'autres sulfonylurées, ce qui indique que ces composés peuvent accroître l'action périphérique (antidiurétique) de l'ADH et/ou en augmenter la sécrétion.

#### **Appareil digestif :**

Les nausées, la réplétion gastrique et le pyrosis se présentent fréquemment. On a également signalé des vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales. Ces effets sont généralement liés à la dose et peuvent disparaître lorsque la dose est réduite.

#### **Systeme sanguin :**

Des modifications du tableau hématologique susceptibles de menacer la vie sont possibles. On a signalé de rares cas de thrombocytopenie d'intensité légère à grave, pouvant se manifester sous forme de purpura. Des cas de leucopénie, d'agranulocytose, de pancytopenie (pouvant être attribuable à une dépression de la moelle osseuse), d'érythrocytopenie, de granulocytopenie, d'anémie hémolytique et d'anémie aplasique ont été observés très rarement lors de l'emploi de

glyburide. Ces réactions peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement par la sulfonylurée.

**Sensibilité/résistance :**

Des réactions cutanées allergiques et pseudo-allergiques telles que prurit, érythème, éruptions cutanées, urticaire, éruptions morbilliformes ou maculopapuleuses se sont produites chez un certain nombre de patients. Celles-ci peuvent disparaître au cours du traitement par du glyburide, mais si elles persistent, il faut cesser l'administration du médicament. Des réactions bénignes telles que l'urticaire peuvent évoluer, très rarement, en réactions graves et menaçantes pour la vie, notamment une dyspnée, une hypotension ou un choc. Par conséquent, il faut immédiatement appeler un médecin si un urticaire survient. Des réactions de porphyrie cutanée tardive et de photosensibilité ont été associées à l'utilisation d'hypoglycémiant oraux. Des vascularites allergiques ont été observées très rarement chez des patients recevant du glyburide et peuvent, dans certaines circonstances, mettre la vie en danger.

Une sensibilité croisée aux sulfamides ou à leurs dérivés peut survenir chez des patients traités par des sulfonylurées administrées par voie orale (voir CONTRE-INDICATIONS).

**Autres :**

Des troubles visuels passagers peuvent survenir au début du traitement en raison des fluctuations de la glycémie.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Aperçu**

Le fait de prendre d'autres médicaments peut entraîner une diminution de l'effet hypoglycémiant et, par conséquent, une élévation de la glycémie, ou une potentialisation de l'effet hypoglycémiant et par conséquent une hypoglycémie.

Glyburide est métabolisé principalement par le cytochrome CYP2C9 et le cytochrome CYP3A4. Cela doit être pris en compte lors de l'administration concomitante de Mylan-Glybe et d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP2C9 et CYP3A4. Les polymorphismes génétiques de CYP2C9 peuvent diminuer la clairance orale de Mylan-Glybe (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

La consommation aiguë et la consommation chronique d'alcool peuvent toutes deux potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant de Mylan-Glybe de façon imprévisible. Une intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame : rougeur du visage, sensation de chaleur, sensation ébrieuse, nausées et parfois tachycardie) peut survenir chez les patients traités par des hypoglycémiant oraux. Il est possible de prévenir ces réactions en évitant la consommation d'alcool.

**Interactions médicament-médicament**

Les patients qui reçoivent ou cessent d'utiliser certains médicaments pendant qu'ils prennent du glyburide peuvent observer des modifications dans la maîtrise de leur glycémie.

**Tableau 1. Médicaments qui peuvent potentialiser l'effet hypoglycémiant**

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de l'ECA	T	Ces agents peuvent intensifier l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées.	Les patients traités par MYLAN-GLYBE qui reçoivent l'un de ces agents doivent être surveillés de près afin de déceler les signes de réactions hypoglycémiques. Lorsqu'on cesse d'administrer l'un ou l'autre de ces médicaments à un patient traité par MYLAN-GLYBE, on doit surveiller de près les signes de perte de l'équilibre glycémique.
Stéroïdes anabolisants et androgènes	T		
Bêtabloquants	T		
Chloramphénicol	T		
Clarithromycine	C		
Dérivés coumariniques	T		
Cyclophosphamide	T		
Disopyramide	T		
Fenfluramine	T		
Fibrates	T		
Fluconazole	T		
Fluoxétine	T		
Guanéthidine	T		
Ifosfamide	T		
Miconazole	T		
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	T		
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	T		
Oxyphenbutazone	T		
Acide para-aminosalicylique	T		
Pentoxifylline (à forte dose par voie parentérale)	T		
Phénylbutazone	T		
Probénécide	T		
Propranolol	T		
Quinolones	T		
Salicylates	T		
Sulfamides (p. ex., sulfaphénazole)	T		
Sulphinpyrazone	T		
Agents sympatholytiques (p. ex., bêtabloquants, guanéthidine)	T		
Tétracyclines	T		
Tuberculostatiques	T		

**Tableau 2. Médicaments qui peuvent susciter l'hyperglycémie et conduire à une perte de contrôle de la glycémie**

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Acétazolamide	T	Ces médicaments tendent à susciter une hyperglycémie et peuvent conduire à une perte de contrôle de la glycémie.	Lorsque ces médicaments sont administrés à un patient recevant MYLAN-GLYBE, celui-ci doit être étroitement surveillé pour détecter l'apparition d'une perte de contrôle de la glycémie. Lorsque la prise de ces médicaments est arrêtée chez un patient recevant MYLAN-GLYBE, celui-ci doit être étroitement surveillé pour détecter l'apparition d'une hypoglycémie.
Barbituriques	T		
Corticostéroïdes	T		
Diazoxide	T		
Diurétiques (thiazidiques, furosémide)	T		
Épinéphrine et autres agents sympathomimétiques	T		
Œstrogène et progestogène	T		
Glucagon	T		
Isoniazide	T		
Laxatifs (après un usage prolongé)	T		
Acide nicotinique (à des doses pharmacologiques)	T		
Phénothiazines	T		
Phénytoïne	T		
Rifampicine	T		
Produits thyroïdiens	T		

**Tableau 3. Autres médicaments susceptibles d'interagir avec MYLAN-GLYBE.**

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Bêtabloquants (voir aussi le tableau 1)	T	<p>La prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.</p> <p>Les signes de contre-régulation adrénurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE.</p>	
Bosentan	C	<p>Une augmentation de la fréquence des taux élevés d'enzymes hépatiques a été observée chez les patients recevant MYLAN-GLYBE en concomitance avec du bosentan. À la fois MYLAN-GLYBE et le bosentan inhibent la pompe d'exportation des sels biliaires, ce qui cause une accumulation intracellulaire de sels biliaires cytotoxiques.</p>	<p>Cette association ne doit pas être utilisée.</p>
Barbituriques	T	<p>L'action des barbituriques peut être prolongée.</p>	<p>Les barbituriques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui reçoivent un hypoglycémiant oral.</p>
Clonidine	T	<p>La prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.</p> <p>Les signes de contre-régulation adrénurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE.</p>	

Colesevelam	C	Le colesevelam se lie à MYLAN-GLYBE et réduit son absorption par le tractus gastro-intestinal.	Aucune interaction n'a été observée lorsque MYLAN-GLYBE a été pris au moins 4 heures avant le colesevelam. Par conséquent, MYLAN-GLYBE doit être administré au moins 4 heures avant le colesevelam.
Dérivés coumariniques	T	MYLAN-GLYBE peut potentialiser ou diminuer les effets des dérivés coumariniques.	
Cyclosporine	C	MYLAN-GLYBE peut augmenter la concentration de la cyclosporine dans le plasma et en accroître éventuellement la toxicité.	On recommande d'exercer une surveillance et d'adapter la dose de cyclosporine prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE.
Médicaments contenant de l'alcool (voir aussi Effets du médicament sur le style de vie ci-dessous)	C	La consommation aiguë et la consommation chronique d'alcool peuvent l'une comme l'autre potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant de MYLAN-GLYBE de façon imprévisible MYLAN-GLYBE.	L'intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame : rougeur du visage, sensation de chaleur, sensation ébrieuse, nausées, et parfois tachycardie) peut survenir chez les patients traités par des hypoglycémiant oraux. On doit faire preuve de prudence quand on administre MYLAN-GLYBE en association avec des médicaments qui contiennent de l'alcool.
Guanéthidine	T	Les signes de contre-régulation adrénergique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE.	
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub>	T	La prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet	

Résérpine	T	La prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.  Les signes de contre-régulation adrénurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE.	
Agents sympatholytiques (tels que bêtabloquants, clonidine, guanéthidine et résérpine)	T	Les signes de contre-régulation adrénurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec MYLAN-GLYBE.	

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = effet théorique

En outre, la prise d'insuline et d'autres antidiabétiques oraux peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées, ce qui n'est pas recommandé.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

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

Aucune interaction avec des herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

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

### **Effets du 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 glyburide n'est pas pris de façon régulière. Cela peut, par exemple, altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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 en visant des cibles glycémiques aussi près de la normale que possible et, dans la plupart des cas, dès que possible.

Au cours d'un traitement prolongé, la réponse aux hypoglycémisants oraux peut diminuer graduellement par suite d'une aggravation du diabète. C'est pourquoi il est important de surveiller les patients régulièrement par des évaluations cliniques et des épreuves de laboratoire, lesquelles doivent inclure une mesure de la glycémie et des dosages de l'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>), 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, tels que maladie, modifications du poids ou du mode de vie (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). Étant donné qu'une meilleure maîtrise du diabète est, en soi, associée à une plus grande insulinosensibilité, les besoins en glyburide peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. Pour éviter l'hypoglycémie, on envisagera, en temps opportun, une réduction de la dose de glyburide ou l'arrêt du traitement.

Selon la littérature publiée, les polymorphismes génétiques du CYP2C9 peuvent être associés à une réponse accrue à MYLAN-GLYBE. Un schéma thérapeutique avec une dose plus basse chez les métaboliseurs faibles (variante CYP2C9\*3) devrait être envisagé; une posologie appropriée pour cette population de patients n'a cependant pas été établie lors des essais sur les résultats cliniques (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

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

#### **Diagnostic récent de diabète**

La dose initiale est de 5 mg par jour (2,5 mg chez les patients de plus de 60 ans), administrée au déjeuner ou avec le premier repas de la journée; cette dose doit être maintenue durant 5 à 7 jours. Selon la réponse, on augmentera ou diminuera ensuite la dose de 2,5 mg à la fois. La dose quotidienne maximale de glyburide est de 20 mg (des doses plus élevées ne produisent normalement aucun effet supplémentaire sur l'équilibre de l'état métabolique). Il arrive que l'équilibre soit maintenu avec une dose quotidienne de 2,5 mg. La majorité des cas peuvent cependant être équilibrés 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 devront reporter la première prise du médicament au dîner. Si une dose de plus de 10 mg (2 comprimés) par jour est nécessaire, le surplus devra être administré au souper. Il est très important de ne pas sauter de repas après la prise des comprimés.



### En remplacement d'autres hypoglycémisants oraux

Il n'y a pas d'équivalence posologique précise entre le glyburide et les autres antidiabétiques oraux. Interrompre le médicament oral précédent et commencer à prendre du MYLAN-GLYBE à raison de 5 mg par jour (2,5 mg pour les patients de plus de 60 ans). Cette posologie s'applique également aux patients qui, avant la substitution, recevaient la dose maximale d'un autre antidiabétique oral. Il faut établir la dose d'entretien comme on le ferait pour les diabétiques dont le diagnostic vient d'être posé.

La puissance et la durée d'action de l'agent antidiabétique précédent doivent être prises en considération. Il peut être nécessaire de pratiquer une fenêtre thérapeutique pour éviter l'addition des effets des produits, ce qui risquerait d'entraîner une hypoglycémie.

### En remplacement de l'insuline

Pour remplacer l'insuline par du MYLAN-GLYBE 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 épreuves. L'apparition d'une cétonurie importante s'accompagnant d'une glycosurie dans les 12 ou 24 heures suivant l'arrêt de l'insuline indique fortement une tendance à la cétose et interdit le remplacement de l'insuline par du glyburide.

### Dose oubliée

La dose oubliée doit être prise dès que le patient s'en aperçoit, à moins que ce 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 pour composer avec de telles erreurs (en particulier, le fait d'oublier une dose ou de sauter un repas) ou lorsqu'une dose ne peut être prise au moment prescrit.

Si une dose trop élevée ou supplémentaire de MYLAN-GLYBE est prise par inadvertance, il faut le signaler immédiatement à un médecin.

## **SURDOSAGE**

Un surdosage de sulfonylurées, y compris de MYLAN-GLYBE, peut provoquer une hypoglycémie. Les symptômes d'hypoglycémie légers (sans perte de conscience et sans effet neurologique) doivent être traités avec du glucose par voie orale et des ajustements à la posologie du médicament et/ou l'horaire des repas. Une surveillance étroite doit être poursuivie jusqu'à ce que le médecin soit assuré que le patient est hors de danger. Les réactions hypoglycémiques graves avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont rares, mais constituent des urgences médicales nécessitant une hospitalisation immédiate. En cas de surdosage, l'intervention médicale recommandée pour le traitement de l'hypoglycémie doit être suivie selon l'état du patient. Les

patients doivent être étroitement surveillés pendant un minimum de 24 heures étant donné que l'hypoglycémie peut survenir après un rétablissement clinique apparent. Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le glyburide semble abaisser rapidement la glycémie en stimulant la libération d'insuline par le pancréas, une action qui repose sur le fonctionnement des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Le mode d'action par lequel le glyburide abaisse la glycémie dans le cadre d'un traitement prolongé n'a pas été clairement établi.

Lors de l'administration prolongée de glyburide à des patients atteints de diabète de type 2, l'effet hypoglycémiant a persisté malgré une baisse graduelle de l'insulinosécrétion déclenchée par le médicament. Des effets extrapancréatiques pourraient intervenir dans le mode d'action des sulfonyles administrées par voie orale. Outre ses effets hypoglycémians, le glyburide produit une légère diurèse en augmentant l'élimination rénale de l'eau libre. Selon l'expérience clinique acquise à ce jour, la fréquence des réactions rappelant la réponse au disulfirame reste extrêmement faible chez les patients utilisant du glyburide.

### **Pharmacocinétique**

Des études sur l'administration de doses uniques de glyburide à des sujets normaux ont permis de constater une absorption importante du médicament dans l'heure suivant son administration, la concentration maximale étant atteinte en 4 heures environ; le médicament est présent en concentration faible, mais toujours décelable, au bout de 24 heures. La concentration sérique moyenne de glyburide, comme en témoigne l'aire sous la courbe en fonction du temps écoulé, augmente proportionnellement à la dose administrée. Les résultats des études sur l'administration de doses répétées de glyburide à des patients diabétiques ont montré que la concentration du médicament en fonction du temps était semblable à celle suivant l'administration de doses uniques, ce qui dénote l'absence d'accumulation du médicament dans les dépôts de tissus. La baisse du taux sérique de glyburide chez les sujets normaux en bonne santé est biphasique, la demi-vie terminale se chiffrant à environ 10 heures. Lors des études ayant porté sur l'administration de doses uniques à des sujets normaux à jeun, l'ampleur et la durée de l'effet hypoglycémiant ont été proportionnelles à la dose administrée et à l'aire sous la courbe de la concentration du médicament en fonction du temps. L'effet hypoglycémiant persiste 24 heures suivant l'administration d'une dose unique le matin à des patients diabétiques non à jeun. Lors de l'administration répétée à des patients diabétiques, toutefois, la corrélation entre le taux sérique du médicament et la glycémie à jeun ne peut être vérifiée de façon fiable. Une étude de 1 an menée auprès de sujets diabétiques traités par du glyburide n'a pas permis d'établir de corrélation fiable entre la dose administrée et le taux sérique du médicament.

MYLAN-GLYBE est éliminé par un métabolisme poussé dans le foie. Les informations actuellement disponibles à partir des études pharmacocinétiques *in vitro* et *in vivo* publiées suggèrent que MYLAN-GLYBE est principalement métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4. Ceci doit être pris en compte lorsque MYLAN-GLYBE est administré en association avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4 afin d'éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les polymorphismes génétiques peuvent réduire la capacité métabolique du 2C9. Certaines études cliniques chez un nombre limité de sujets ont montré que les polymorphismes génétiques du CYP2C9 affectent la pharmacocinétique de MYLAN-GLYBE et que les porteurs de la variante CYP2C9\*3 (de 3 à 8,5 % des individus de race blanche) présentent une plus faible (30 à 57 %) clairance orale et un niveau d'exposition de 1 à 3 fois supérieur (ASC [0 à ∞]) de glyburide. Les individus exprimant ce génotype variant peuvent donc être prédisposés à avoir une réponse accrue à MYLAN-GLYBE. Les génotypes \*3/\*3 et \*2/\*3 du CYP2C9 peuvent aussi présenter un risque accru d'hypoglycémie.

Le principal métabolite du glyburide est le dérivé 4-*trans*-hydroxy. Un autre métabolite, le dérivé 3-*cis*-hydroxy, se forme également. Ces métabolites ne participent cependant pas de façon importante à l'effet hypoglycémiant, car ils n'exercent qu'une faible activité (1/400<sup>e</sup> et 1/40<sup>e</sup>, respectivement, de celle du glyburide) chez le lapin.

Le glyburide est éliminé sous forme de métabolites dans la bile et l'urine, dans une proportion de 50 % environ par chacune de ces voies. Cette double voie d'élimination diffère qualitativement de celle des autres sulfonylurées, lesquelles sont essentiellement éliminées dans l'urine.

Les sulfonylurées se lient dans une large mesure aux protéines sériques. Leur délogement des sites de liaison aux protéines par d'autres médicaments peut entraîner une intensification de l'effet hypoglycémiant. *In vitro*, la liaison du glyburide aux protéines est surtout de nature non ionique, tandis que celle d'autres sulfonylurées (chlorpropamide, tolbutamide, tolazamide) est avant tout de nature ionique. Les médicaments acides comme la phénylbutazone, la warfarine et les salicylés délogent des protéines sériques les sulfonylurées dont la liaison est ionique dans une mesure beaucoup plus importante qu'ils n'en délogent le glyburide en raison de sa liaison non ionique. Rien ne prouve toutefois que la différence dans la liaison aux protéines entraînera moins d'interactions médicamenteuses lors de l'usage clinique du glyburide.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

MYLAN-GLYBE en comprimé doivent être conservés à une température se situant entre 15 et 30 °C et ne doivent pas être utilisés au-delà de la date de péremption figurant sur l'emballage.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

MYLAN-GLYBE (glyburide) en comprimé dosé à 2,5 mg : comprimé blanc, plat, rond, à bord biseauté, rainuré, portant les inscriptions « GE » et « 2.5 » sur un côté et « G » sur l'autre côté. Disponible en flacon de 500 comprimés et en emballage-coque en boîte de 30 comprimés. Les comprimés doivent être conservés à une température entre 15 et 30 °C.

MYLAN-GLYBE (glyburide) en comprimé dosé à 5 mg : comprimé blanc, oblong, biconvexe, portant les inscriptions « GE » et « 5 » séparées par une rainure sur un côté et deux « G » sur l'autre côté. Disponible en flacon de 500 comprimés et en emballage-coque en boîte de 30 comprimés. Les comprimés doivent être conservés à une température entre 15 et 30 °C.

**Composition :** Les comprimés de **MYLAN-GLYBE** contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon (amidon de maïs et amidon de maïs prégélifié), lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

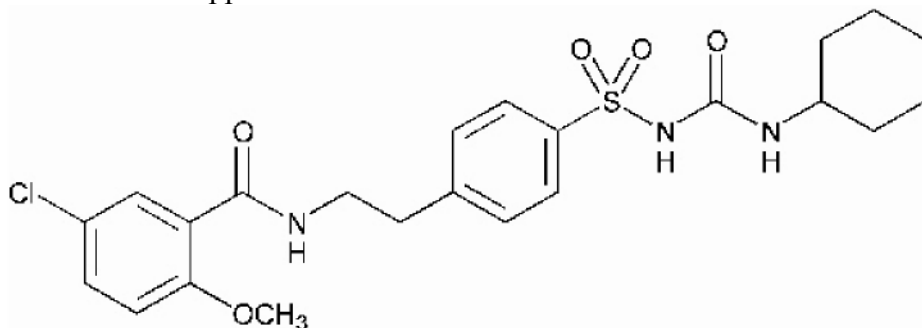
Dénomination commune : Glyburide (selon la Pharmacopée des États-Unis), glibenclamide (selon la Pharmacopée européenne)

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

Formule moléculaire :  $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

Masse moléculaire : 494 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche, cristalline, inodore et sans saveur, pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides dilués, très peu soluble dans l'éthanol et le chloroforme, peu soluble dans les solutions alcalines, avec formation de sels, et facilement soluble dans le diméthylformamide, avec un point de fusion de 172 à 174 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative :

La biodisponibilité relative des comprimés de 5 mg de MYLAN-GLYBE (glyburide) de Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada et des comprimés de 5 mg de Diabeta® de Hoechst Canada a été comparée. Dans cette étude de type croisé avec permutation, 16 volontaires en santé ont été répartis de façon aléatoire en deux groupe de 8 sujets chacun. Après une nuit de jeûne supervisée, chaque sujet a reçu par voie orale à plusieurs reprises une dose unique de chaque préparation de glyburide sous forme de comprimé de 5 mg. Chaque administration était séparée par un intervalle d'au moins une semaine. Des échantillons de sang ont été prélevés sur une période allant jusqu'à 12 heures. Des mesures de la concentration plasmatique du glyburide ont été prises au moyen d'une méthode par CLHP validée. Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau suivant :

Glyburide (1 x 5 mg) D'après des données mesurées non corrigées pour tenir compte de la puissance d'action Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	TEST*	RÉFÉRENCE†	Rapport des moyennes arithmétiques en %	Intervalle de confiance de 95 %
ASC <sub>0-t</sub> (pg·h/mL)	509,6 (34,9)	533,5 (40,3)	95,5	86,45 – 107,77
ASC <sub>0-inf</sub> (pg·h/mL)	560,8 (35,1)	591,3 (39,9)	94,8	86.83 – 108.14
C <sub>max</sub> (pg/mL)	140,6 (32,4)	145,3 (29,9)	96,8	78,08 – 114,53
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,43 (23,5)	2,64 (21,6)		
T <sub>½</sub> <sup>§</sup> (h)	1,74 (46,0)	1,78 (68,5)		

\* Mylan-Glybe (glyburide) comprimé de 5 mg (Fabriqué par Mylan Pharmaceutical ULC)

† Diabeta en comprimé dosé à 5 mg (Fabriqué par Hoechst Canada)

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Animal

Sur le pancréas isolé et perfusé du rat, le glyburide a produit une augmentation soutenue de l'insulinosécrétion. En présence d'une concentration de 0,5 µg/mL de glyburide, la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans isolés du rat a été continuée<sup>3</sup>. Sur des fragments isolés de pancréas de rat, l'exposition répétée au glucose ou au glyburide pendant de brèves périodes et à des intervalles de 30 minutes a invariablement entraîné une insulinosécrétion<sup>3</sup>. En présence d'une concentration de 300 mg % de glucose, le glyburide (2,5 µg/min) a accru efficacement l'insulinosécrétion par le pancréas isolé de rat<sup>3,4</sup>.

Sirek et ses collaborateurs<sup>13</sup> ont démontré chez le chien que le propranolol, un inhibiteur des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, freine l'insulinosécrétion déclenchée par les sulfonylurées et que l'hypoglycémie provoquée par le glyburide en présence du propranolol pourrait résulter d'effets extrapancréatiques.

## TOXICOLOGIE

La DL<sub>50</sub> après administration 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 DL<sub>50</sub> après injection intrapéritonéale est de 6,3 à 8,4 g/kg de poids corporel chez les rats.

On a procédé durant une année entière à des expériences alimentaires prolongées chez des rats et des chiens. On a ajouté du glyburide 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. On a réalisé des explorations répétées de la fonction des organes. Des examens hématologiques, des contrôles glycémiques et des analyses d'urine ont aussi été effectués tous les 3 mois. Les explorations de la fonction 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.

On a administré du glyburide 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 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. On n'a observé ni vomissements, ni diarrhée, ni variation de poids. L'autopsie et les études histologiques n'ont mis au jour aucune anomalie.

On a réalisé des études tératologiques chez le rat et le lapin. 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<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> 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. Blant L, Fabre J, Zahno GR. Comparison of the Pharmacokinetics of Glipizide in Glipizide in Glibenclamide in man. *Europ J Clin Pharmacol* 1975;9:63-69.
2. Falko JM, Osei K. Combination insulin/glyburide therapy in Type II diabetes mellitus. Effects on lipoprotein metabolism and glucoregulation. *The American Journal of Medicine*. 1985 September 20;79 Suppl 3B:92-101.
3. Fucella ML, Tamassia V, Valzelli G. Metabolism and Kinetics of the hypoglycemic agent Glipizide in Man - comparison with Glibenclamide. *J Clin Pharmacol*. 1973;13:68-75.
4. Fussgaenger RD, Goberna R, Hinz M, Jaros P, Karsten C, Pfeiffer EF, Raptis S. Comparative studies of the dynamics of insulin secretion following HB 419 and tolbutamide of the perfused isolated rat pancreas and the perfused isolated pieces and islets of rat pancreas. *Hormone and Metabolic Research*. 1969;1 Suppl:34.
5. Grodsky GM, Curry D, Landahl H, Bennet L. Further studies on the dynamic aspects of insulin release in-vitro with evidence of a two-compartmental storage system. *Acta Diabetologica Latina*. 1969;6(suppl 1): 554.
6. Hajdu P, Kohler KF, Schmidt FH, Spingher H. Physikalisch-chemische und analytische Untersuchungen an HB 419. *Arzneim Forsch*. 1969;19(suppl):1381-1386.
7. Hirn S, Konigstein RP. HB 419, ein neues orales Antidiabetikum und sein Anwendung in hohen Alter. *Weiner Medizinische Wochenschrift*. 1969; 111:632.
8. Karlander SG, Gutniak MKM, Efendic S. Effects of combination therapy with glyburide and insulin on serum lipid levels in NIDDM patients with secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care*. 1991 November;14(11):963-967.
9. Mariani MM. The Action of Sulfonylureas on the Insulin Secretion of the Perfused Rat Pancreas. *Acta Diabetologica Latina*. 1969;6(suppl 1):256.
10. Morris AD, Boyle D, McMahon AD, Pearce H, Evans J, Newton RW. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1997 Sept; 20(9): 1363-7.
11. Raptis S, Rau RM, Schroeder 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. *Hormone and Metabolic Research*. 1969; 1 (suppl):65.
12. Reich A, Abaira C, Lawrence AM. Combined Glyburide and insulin therapy in Type II diabetes. *Diabetes Research*. 1987; 6: 99-104.



13. Rupp W, Christ OE, Fuelberth W. Studies on the Bioavailability of Glibenclamide. *Arzneim Forsch.* 1972;22:47.
14. Rupp W. Bioequivalence Study - Glyburide. Dossier technique, Hoechst Pharmaceuticals, Service médical, Montréal (Québec).
15. Rupp W. Dose-Response Study of the Hoechst Formulation of Glyburide. Dossier technique, Hoechst Pharmaceuticals, Service médical, Montréal (Québec).
16. Schulz E, Schmidt FH. Über den Einfluss von sulfaphenazol, phenylbutazon und phenprocumarol auf die Elimination von Glibenclamid beim Menschen. *Verhandlungen deutsche Gesellschaft für innere Medizin.* 1970;76:435.
17. Sirek OV, Sirek A et Policova Z. Inhibition of sulphonylurea-stimulated insulin in secretion by beta adrenergic blockade. *Diabetologia.* 1975;II(4):269.
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet.* 1998;352:837-853.
19. Product Monograph: **PrDIABETA**<sup>®</sup> (glyburide) tablets sanofi-aventis Canada Inc., Canada. Submission Control No.: 185547, Date of Revision: October 21, 2015.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>Pr</sup>MYLAN-GLYBE  
Comprimé de glyburide  
Norme du fabr.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de MYLAN-GLYBE pour la vente au Canada, 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 MYLAN-GLYBE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-GLYBE (glyburide) sert de complément à une diète appropriée, à l'exercice et à la perte de poids pour abaisser la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints de diabète de type 2.

##### Effets de ce médicament :

MYLAN-GLYBE abaisse la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par le pancréas. Le pancréas doit produire de l'insuline pour que ce médicament agisse.

Les personnes atteintes de diabète de type 2 ne produisent pas assez d'insuline ou ne répondent pas normalement à l'insuline qu'elles produisent. Chez ces personnes, le glucose (sucre) s'accumule dans le sang. Ce surplus de glucose peut causer de graves problèmes médicaux, dont des lésions aux reins, des amputations et la cécité (perte de la vue). Il existe aussi un lien étroit entre le diabète et les maladies du cœur. Le principal but du traitement des personnes diabétiques est d'abaisser la glycémie à un taux normal et d'ainsi prévenir les complications à long terme.

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

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre MYLAN-GLYBE

- si vous souffrez de diabète de type 1;
- si vous avez une hypersensibilité ou une allergie connue à ce médicament, aux sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des constituants du médicament ou de son contenant;
- en présence d'acidocétose diabétique (état d'urgence causé par une glycémie élevée, 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 cas de précoma ou de coma diabétique;

- en présence d'un état de stress lié à une infection grave, à un traumatisme ou à une opération;
- si vous avez une maladie du foie, une jaunisse évidente ou une maladie du rein;
- si vous prenez du bosentan;
- si vous êtes enceinte ou allaitez votre enfant.

##### Ingrédient actif :

L'ingrédient actif de MYLAN-GLYBE est le glyburide

##### Ingrédients non médicinaux importants :

Les comprimés de MYLAN-GLYBE contiennent 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

##### Formes posologiques :

Comprimé. Chaque comprimé contient 2,5 mg ou 5,0 mg de glyburide.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avoir une bonne alimentation, faire de l'exercice et perdre du poids sont des éléments importants pour vous aider à contrôler votre diabète.

Votre glycémie peut changer dans certaines situations, par exemple si vous êtes stressé ou si vous souffrez d'autres maladies (comme une infection). Votre médecin peut devoir modifier votre dose dans ces cas.

MYLAN-GLYBE peut causer de l'hypoglycémie (glycémie trop basse), surtout si vous sautez un repas, faites de l'exercice pendant une longue période, buvez de l'alcool ou utilisez aussi un autre antidiabétique.

Les patients âgés pourraient être plus susceptibles de présenter une hypoglycémie avec MYLAN-GLYBE.

Si votre glycémie descend trop bas, vous pourriez ressentir des tremblements, une faiblesse, de la somnolence, de la 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 comprendre une désorientation, une perte de conscience et des convulsions.

Demandez à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre conseiller en diabétologie de vous expliquer les symptômes d'hypoglycémie et quoi faire s'ils

apparaissent. Indiquez à vos amis, vos collègues de travail ou vos parents ce qu'ils peuvent faire si votre glycémie descend trop bas.

Vous devez aussi vérifier votre glycémie comme vous l'a indiqué votre médecin.

Avant de prendre **MYLAN-GLYBE**, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez ou avez eu une maladie du foie, du rein ou du cœur;
- vous êtes enceinte ou planifiez le devenir;
- vous allaitez votre enfant;
- vous avez une maladie du sang appelée déficit en G6PD (type d'anémie).
- vous souffrez de coronaropathie.

L'emploi de **MYLAN-GLYBE** n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

#### **Conduite d'un véhicule ou opération de machinerie :**

La vigilance peut être diminuée et le temps de réaction, allongé par une glycémie trop basse ou trop élevée (hypoglycémie ou hyperglycémie), surtout au début ou à la suite d'une modification du traitement ou lorsque **MYLAN-GLYBE** n'est pas pris de façon régulière. Cela peut altérer votre capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie.

#### **INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT**

Avant de prendre un autre médicament, y compris les médicaments en vente libre, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec **MYLAN-GLYBE** :

les diurétiques (médicaments qui font uriner), les corticostéroïdes (comme la prednisone), les inhibiteurs de l'ECA (médicaments servant à traiter la tension artérielle élevée [hypertension]), les contraceptifs oraux et certains médicaments contre le rhume et les allergies.

Évitez de boire de l'alcool pendant que vous prenez **MYLAN-GLYBE**.

#### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

##### **Dose habituelle :**

Prenez **MYLAN-GLYBE** exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.

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 l'hypoglycémie.

**En case de surdosage, 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 **MYLAN-GLYBE**, ne doublez pas la prochaine dose pour compenser la dose oubliée.

Demandez à votre médecin ce que vous devez faire en cas d'erreurs (surtout, si vous oubliez une dose ou sautez un repas) ou si vous ne pouvez prendre une dose au moment prescrit.

#### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

##### **Effets secondaires :**

Comme c'est le cas de tous les médicaments, **MYLAN-GLYBE** est associé à certains effets secondaires.

L'effet secondaire le plus souvent causé par **MYLAN-GLYBE** est l'hypoglycémie.

Veillez consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ci-dessus.

Les effets secondaires suivants ont été observés lors de l'emploi de **MYLAN-GLYBE** : nausées, brûlures d'estomac, sensation de satiété, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales.

Des réactions allergiques de la peau (démangeaisons, éruptions cutanées) ont été signalées chez un certain nombre de patients. Un lien a été établi entre une plus grande sensibilité à la lumière et l'emploi d'antidiabétiques oraux.

Des troubles de la vue passagers peuvent survenir au début du traitement en raison des variations de la glycémie.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Glycémie basse (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)			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de MYLAN-GLYBE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

MYLAN-GLYBE 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.

**Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

**3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne à [MedEffet](http://MedEffet);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire de déclaration des effets secondaires sont disponibles à [MedEffet](http://MedEffet).

**REMARQUE :** Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca). On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation: le 11 janvier 2016



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)