

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr**DIABETA<sup>®</sup>

Glyburide

Norme du fabricant

Comprimés dosés à 2,5 mg et à 5 mg

Hypoglycémiant oral - Sulfonylurée

sanofi-aventis Canada Inc.  
2905 Place Louis R.-Renaud  
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :  
24 novembre 2016

Numéro de contrôle de la soumission : 197357

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	20
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>21</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	22
RÉFÉRENCES .....	24
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>26</b>

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrDIAβETA®**

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>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimés dosés à 2,5 mg et à 5 mg	Lactose monohydraté  <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DIAβETA (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 DIAβETA 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 DIAβETA sont plus sujettes à l'hypoglycémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

## CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de DIAβETA 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

DIAβETA 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 DIAβETA 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 DIAβETA, 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 (HbA<sub>1C</sub>), 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 β ainsi que d'autres facteurs diabétogènes exogènes comme l'obésité, la maladie, les traitements médicamenteux ou une tachyphylaxie aux sulfonylurées.

### Appareil cardiovasculaire

Des études publiées donnent à penser que, comparativement à un traitement par la metformine ou le gliclazide, l'emploi de sulfonylurées comme le glyburide est associé à un risque d'événements cardiovasculaires indésirables, y compris un décès d'origine cardiovasculaire, car ces agents peuvent potentiellement altérer les processus cardioprotecteurs. Ce risque a notamment été observé chez les patients ayant reçu un diagnostic de coronaropathie. Une approche prudente est préconisée.

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 une perte 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 DIAβETA ou d'envisager l'arrêt de ce traitement pour amorcer une insulinothérapie.

### **Hypoglycémie**

L'effet hypoglycémiant de DIAβETA 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 DIAβETA, traitement par DIAβETA 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 DIAβETA 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 personnes âgées sont particulièrement sujettes à l'effet des médicaments hypoglycémiant. Une hypoglycémie peut être difficile à déceler chez les personnes âgées. La dose initiale et la dose d'entretien doivent être ajustées de façon modérée 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 adrénérgique 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 nécessite 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 DIAβETA 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**

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonylurées, y compris DIAβETA, peuvent être ralentis 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). Des réactions d'hypersensibilité et des réactions allergiques et pseudo-allergiques, telles que prurit, érythème, éruptions cutanées, urticaire, et éruptions morbilliformes ou maculopapuleuses, ont été rapportées chez un certain nombre de patients. Dans des cas isolés, des réactions bénignes sous forme d'urticaire peuvent évoluer en réactions graves et même menaçantes pour la vie, avec dyspnée et abaissement de la tension artérielle, pouvant aller jusqu'au choc. Des vascularites allergiques ont été observées très rarement chez des patients recevant DIAβETA et peuvent, dans certaines circonstances, mettre la vie en danger (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement par DIAβETA doit être interrompu si l'une de ces réactions se produit.

### **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.

### **Peau**

Des réactions cutanées graves et des réactions d'hypersensibilité, telles que des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), la dermatite exfoliative et l'érythème polymorphe, ont été rapportées. L'éruption cutanée, le prurit, l'urticaire, l'angio-œdème, l'érythème, et les éruptions maculopapulaires peuvent se produire. Ces réactions peuvent mettre la vie en danger, mais peuvent être réversibles si l'agent causal est interrompu et qu'un traitement approprié est institué (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes :**

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

#### **Enfants :**

L'innocuité et l'efficacité de DIAβETA 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, celle-ci pouvant être difficile à déceler chez les patients de cette population.

### **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 (HbA<sub>1C</sub>), 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 DIAβETA.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés avec DIAβETA :

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 réactions cutanées [telles que réactions bulleuses, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux DRESS, dermatite exfoliative et érythème polymorphe], des cas de dyspnée, d'hypotension ou de choc (très rare) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des cas de thrombocytopénie, de leucopénie, d'agranulocytose, de pancytopénie, d'érythrocytopénie, de granulocytopénie, 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 %)**

**Système 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 DIAβETA. Dans des cas isolés, on a observé une altération de la fonction hépatique (p. ex., cholostase 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 DIAβETA), 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 à DIAβETA, 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.

**Système sanguin :**

Des modifications du tableau hématologique susceptibles de menacer la vie sont possibles. On a signalé de rares cas de thrombocytopénie d'intensité légère à grave, pouvant se manifester sous forme de purpura. Des cas de leucopénie, d'agranulocytose, de pancytopénie (pouvant être attribuable à une dépression de la moelle osseuse), d'érythrocytopénie, de granulocytopénie, d'anémie hémolytique et d'anémie aplastique ont été observés très rarement lors de l'emploi de DIAβETA. Ces réactions peuvent être réversibles après l'arrêt du traitement par la sulfonylurée.

**Troubles du système immunitaire :**

Des réactions d'hypersensibilité et des réactions allergiques et pseudo-allergiques, telles que prurit, érythème, éruptions cutanées, urticaire, et éruptions morbilliformes ou maculopapuleuses, ont été rapportées chez un certain nombre de patients. Dans des cas isolés, des réactions bénignes sous forme d'urticaire peuvent évoluer en réactions graves et même menaçantes pour la vie, avec dyspnée et abaissement de la tension artérielle, pouvant aller jusqu'au choc. 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). Des vascularites allergiques ont été observées très rarement chez des patients recevant DIAβETA et peuvent, dans certaines circonstances, mettre la vie en danger. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Examens :**

Le glyburide, comme toutes les sulfonylurées, peut entraîner une prise de poids.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Des réactions cutanées graves et des réactions d'hypersensibilité, telles que des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), la dermatite exfoliative et l'érythème polymorphe, ont été rapportées. L'éruption cutanée, le prurit, l'urticaire, l'angio-œdème, l'érythème, les éruptions maculopapulaires, et les réactions bulleuses ont été rapportées. Dans des cas isolés, une hypersensibilité de la peau à la lumière pourrait survenir. La porphyrie cutanée tardive a été associée à l'utilisation d'hypoglycémiant oraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**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.

DIAβETA est métabolisé principalement par le cytochrome CYP2C9 et le cytochrome CYP3A4. Cela doit être pris en compte lors de l'administration concomitante de DIAβETA et d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP2C9 et CYP3A4. Les polymorphismes génétiques de CYP2C9 peuvent diminuer la clairance orale de DIABETA (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 DIAβETA 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 DIAβETA peuvent observer des modifications dans la maîtrise de leur glycémie.

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

<b>Médicament</b>	<b>Référence</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire</b>
Inhibiteurs de l'ECA	T	Ces agents peuvent intensifier l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées.	Les patients traités par DIAβETA 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 DIAβETA, 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 DIAβETA, 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 DIAβETA, 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 DIAβETA**

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Bêtabloquants (voir aussi le tableau 1)	T	La prise en concomitance avec DIAβETA peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.  Les signes de contre-régulation adrénargique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec DIAβETA.	
Bosentan	C	Une augmentation de la fréquence des taux élevés d'enzymes hépatiques a été observée chez les patients recevant DIAβETA en concomitance avec du bosentan. À la fois DIAβETA et le bosentan	Cette association ne doit pas être utilisée.

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
		inhibent la pompe d'exportation des sels biliaires, ce qui cause une accumulation intracellulaire de sels biliaires cytotoxiques.	
Barbituriques	T	L'action des barbituriques peut être prolongée.	Les barbituriques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui reçoivent un hypoglycémiant oral.
Clonidine	T	La prise en concomitance avec DIAβETA peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.  Les signes de contre-régulation adrénérgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec DIAβETA.	
Colesevelam	C	Le colesevelam se lie à DIAβETA et réduit son absorption par le tractus gastro-intestinal.	Aucune interaction n'a été observée lorsque DIAβETA a été pris au moins 4 heures avant le colesevelam. Par conséquent, DIAβETA doit être administré au moins 4 heures avant le colesevelam.
Dérivés coumariniques	T	DIAβETA peut potentialiser ou diminuer les effets des dérivés coumariniques.	
Cyclosporine	C	DIAβETA 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 DIAβETA.
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 DIAβETA de façon imprévisible.	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 DIAβETA en association avec des médicaments qui contiennent de l'alcool.

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Guanéthidine	T	Les signes de contre-régulation adrénérurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec DIAβETA.	
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub>	T	La prise en concomitance avec DIAβETA peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.	
Réserpine	T	La prise en concomitance avec DIAβETA peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.  Les signes de contre-régulation adrénérurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec DIAβETA.	
Agents sympatholytiques (tels que bêtabloquants, clonidine, guanéthidine et réserpine)	T	Les signes de contre-régulation adrénérurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec DIAβETA.	

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 DIAβETA 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 DIAβETA peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. Pour éviter l'hypoglycémie, on envisagera, en temps opportun, une réduction de la dose de DIAβETA ou l'arrêt du traitement.

Selon la littérature publiée, les polymorphismes génétiques du CYP2C9 peuvent être associés à une réponse accrue à DIAβETA. 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 DIAβETA 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 hypoglycémifiants oraux

Il n'y a pas d'équivalence posologique précise entre DIAβETA et les autres antidiabétiques oraux. Interrompre le médicament oral précédent et commencer DIAβETA 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 DIAβETA 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 DIAβETA.

#### 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 DIAβETA est prise par inadvertance, il faut le signaler immédiatement à un médecin.

## **SURDOSAGE**

Un surdosage de sulfonyles, y compris de DIAβETA, 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

### **Mode d'action**

DIAβETA semble abaisser rapidement la glycémie en stimulant la libération d'insuline par le pancréas, une action qui repose sur le fonctionnement des cellules β des îlots de Langerhans. Le mode d'action par lequel DIAβETA 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 sulfonylurées administrées par voie orale. Outre ses effets hypoglycémians, DIAβETA 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 DIAβETA.

### **Pharmacocinétique**

Des études sur l'administration de doses uniques de DIAβETA 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 DIAβETA 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 DIAβETA n'a pas permis d'établir de corrélation fiable entre la dose administrée et le taux sérique du médicament.

DIAβETA 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 DIAβETA est principalement métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4. Ceci doit être pris en compte lorsque DIAβETA 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 DIAβETA 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 ( $ASC_{10 \text{ à } \infty}$ ) de DIAβETA. Les individus exprimant ce génotype variant peuvent donc être prédisposés à avoir une réponse accrue à DIAβETA. Les génotypes \*3/\*3 et \*2/\*3 du CYP2C9 peuvent aussi présenter un risque accru d'hypoglycémie.

Le principal métabolite de DIAβETA 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 ( $1/400^e$  et  $1/40^e$ , respectivement, de celle du glyburide) chez le lapin.

DIAβETA 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 de DIAβETA 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 DIAβETA 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 de DIAβETA.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

DIAβETA 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.

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

DIAßETA (glyburide) dosé à 2,5 mg contient 2,5 mg de glyburide. DIAßETA (glyburide) dosé à 5,0 mg contient 5,0 mg de glyburide. Chaque comprimé renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : amidon (amidon de maïs et amidon de maïs prégélifié), lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

DIAßETA (glyburide) dosé à 2,5 mg se présente sous forme de comprimés blancs, plats, ronds et biseautés portant d'un côté les lettres « LB » et « G » de part et d'autre de la rainure et ne portant aucune inscription de l'autre. Offerts en boîtes de 30 (2 plaquettes alvéolées de 15 comprimés).

DIAßETA (glyburide) dosé à 5,0 mg se présente sous forme de comprimés blancs et oblongs, à surfaces planes, avec un trait de séparation des 2 côtés. D'un côté du comprimé, on trouve les lettres « LDI » gravées de part et d'autre du trait de séparation, mais de façon inversée. L'autre côté ne porte aucune inscription. Offerts en boîtes de 30 (2 plaquettes alvéolées de 15 comprimés) ou en flacons de polyéthylène blanc haute densité (PEHD) de 300 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

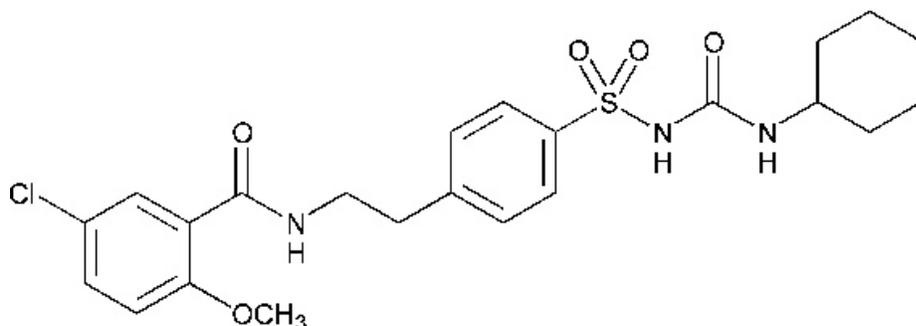
Dénomination commune : Glyburide (selon la Pharmacopée des États-Unis), glibenclamide (selon la Pharmacopée européenne)

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou quasi blanche. Pratiquement insoluble dans l'eau, modérément soluble dans le dichlorométhane et légèrement soluble dans l'alcool et le méthanol; point de fusion se situant entre 169 et 174 °C.

## ESSAIS CLINIQUES

On ne dispose d'aucune donnée clinique.

## 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 β-adrénergiques, freine l'insulinosécrétion déclenchée par les sulfonyles 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 le 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 le 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 seine Anwendung in hohem 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 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.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### DIAβETA® Comprimés de glyburide

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de DIAβETA 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 DIAβETA. 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 :

DIAβETA (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 :

DIAβETA 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 DIAβETA, 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 DIAβETA

- si vous souffrez de diabète de type 1;
- si vous avez une hypersensibilité ou une allergie connue à ce médicament, aux sulfonyles, 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 DIAβETA est le glyburide.

##### Ingrédients non médicinaux importants :

Les comprimés DIAβETA contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon (amidon de maïs et amidon de maïs pré-gélifié), lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc.

##### Formes posologiques :

Comprimés. 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.

DIAβETA 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 personnes âgées peuvent être plus sujettes à une hypoglycémie au cours d'un traitement par DIAβETA.

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 DIAβETA, 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 avez une maladie du cœur.

L'emploi de DIAβETA 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 DIAβETA 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 DIAβETA : 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 DIAβETA.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Prenez DIAβETA 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 DIAβETA, 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, DIAβETA est associé à certains effets secondaires.

L'effet secondaire le plus souvent causé par DIAβETA est l'hypoglycémie. Veuillez consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** ci-dessus.

Les effets secondaires suivants ont été observés lors de l'emploi de DIAβETA : nausées, brûlures d'estomac, sensation de satiété, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et prise de poids.

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		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre DIABETA et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Effets secondaires graves seulement	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, urticaire, baisse de la tension artérielle)			√
	Inflammation allergique des vaisseaux sanguins (vascularite)			√

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre DIAßETA et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Effets secondaires graves seulement	Dans tous les cas	
Réactions cutanées graves [réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), dermatite exfoliative et érythème polymorphe]: toute combinaison d'éruption cutanée avec des cloques et de décollement de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales. Souvent accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires. Vous pourriez avoir moins d'urine ou l'urine foncé, ou un jaunissement <b>de la peau ou des yeux.</b>			√

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

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

DIAßETA 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.

#### DECLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne, à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant le Formulaire de déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - Par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste au :  
Programme Canada Vigilance,  
Santé Canada, Indice postal 0701E  
Ottawa, (Ontario), K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : si vous désirez obtenir de plus amples renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'ae : [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca) ou en communiquant avec le promoteur, sanofi-aventis Canada Inc., au 1-800-265-7927.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 24 novembre 2016