

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup>**GLYBURIDE**

Glyburide

Comprimés de 2,5 mg et de 5 mg

BP

Hypoglycémiant oral – Sulfonylurée

SANIS HEALTH INC.  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5

Date de révision:  
7 septembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation: 209042

## 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 .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	19
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	20
ESSAIS CLINIQUES .....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	22
RÉFÉRENCES .....	24
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>26</b>

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr GLYBURIDE

Glyburide

Hypoglycémiant oral – Sulfonylurée

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés de 2,5 mg et de 5 mg	Aucun  <i>Pour obtenir la liste complète, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

GLYBURIDE (glyburide) est indiqué comme traitement d'appoint à une diétothérapie appropriée, à l'activité physique et à la réduction du poids, afin de réduire la glycémie chez les adultes souffrant de diabète de type 2 dont l'hyperglycémie ne peut être maîtrisée par la diétothérapie et l'activité physique uniquement, ou lorsque l'insulinothérapie n'est pas nécessaire.

#### Enfants (< 18 ans)

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

#### Personnes âgées

Les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 qui reçoivent un traitement par le glyburide sont plus vulnérables à l'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

#### CONTRE-INDICATIONS

GLYBURIDE (glyburide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité ou allergie connue au glyburide, à une sulfonylurée, à un sulfamide ou à tout autre constituant du produit. Pour obtenir la liste complète, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Diabète de type 1 (anciennement désigné diabète insulino-dépendant ou DID).
- Acidocétose diabétique provoquant ou non un coma. Cette affection doit être traitée par insulinothérapie.
- Précoma ou de coma diabétique.
- État de stress lié à une infection grave, à un traumatisme ou à une opération.
- 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**

GLYBURIDE doit être perçu, tant par le médecin que par le patient, comme un traitement complémentaire à la diétothérapie et à l'exercice, et non comme un substitut à une diète appropriée, à l'activité physique 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'activité physique peut n'être que passager; 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 du diabète de type 2, on doit avant tout privilégier les mesures thérapeutiques non médicamenteuses (diétothérapie appropriée, activité physique et perte de poids). Chez les patients diabétiques obèses, la restriction calorique, la perte de poids et l'activité physique sont indispensables. Il est possible qu'une diétothérapie appropriée et un programme d'activité physique permettent à eux seuls de maîtriser efficacement la glycémie et les symptômes d'hyperglycémie. Si les mesures non médicamenteuses ne permettent pas d'atténuer les symptômes et/ou de réduire la glycémie, on doit envisager l'administration d'une sulfonylurée par voie orale.

### **Choix des patients et suivi**

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'activité physique, 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 suivi périodique complets. Il faut également évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire du patient.

Chez plusieurs patients, l'efficacité des hypoglycémifiants oraux – y compris le glyburide – diminue avec le temps, ce qui peut être dû à l'aggravation progressive du diabète ou à une diminution de la 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.

Il est important de surveiller régulièrement l'état des patients au moyen d'évaluations cliniques et d'épreuves de laboratoire comprenant la mesure de la glycémie et le dosage de l'hémoglobine glycosylée (Hb A<sub>1c</sub>) afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire (réduction insuffisante de la glycémie en dépit de l'administration de la dose maximale recommandée) ou secondaire (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'activité physique. Les causes de l'échec secondaire sont multifactorielles et peuvent comprendre une insuffisance progressive des cellules  $\beta$  ainsi que d'autres facteurs diabéto-gènes exogènes comme l'obésité, la maladie, les traitements médicamenteux ou une tachyphylaxie aux sulfonyles.

### **Système cardiovasculaire**

Comparativement à ce que l'on observe avec un traitement par la metformine ou par le gliclazide, il existe, selon certaines études publiées dans la documentation médicale, une association entre les sulfonyles telles que le glyburide et le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, y compris le décès d'origine cardiovasculaire, car ces agents peuvent potentiellement altérer les processus cardioprotecteurs. Ce risque a surtout été observé chez les patients qui avaient un diagnostic de coronaropathie. On doit donc faire preuve de prudence.

Chez tous les patients recevant une sulfonyle, et particulièrement chez ceux exposés à un risque élevé de maladie cardiovasculaire, il faut surveiller étroitement l'apparition de complications cardiovasculaires.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Perte de la maîtrise de la glycémie**

Si l'on constate une perte de l'effet hypoglycémifiant d'une sulfonyle, 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 GLYBURIDE ou d'envisager l'arrêt de ce traitement pour amorcer une insulinothérapie.

#### **Hypoglycémie**

L'effet hypoglycémifiant du glyburide peut provoquer une hypoglycémie, parfois prolongée ou susceptible de mettre la vie en danger. 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, activité physique 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 glyburide, traitement par glyburide en l'absence d'indication ou utilisation concomitante d'autres traitements pouvant abaisser la glycémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). On recommande la prudence dans l'emploi des hypoglycémiantes 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 l'ensemble du 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 aux effets hypoglycémiantes des antihyperglycémiantes. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez les personnes âgées, c'est pourquoi, afin de prévenir toute réaction hypoglycémique, la dose initiale et la dose d'entretien doivent être conservatrices.

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 sulfonurées 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 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 en 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 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**

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonylurées, y compris GLYBURIDE, peuvent être ralentis chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique (voir 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 GLYBURIDE et peuvent, dans certaines circonstances, mettre la vie en danger (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement par GLYBURIDE doit être interrompu si l'une de ces réactions se produit.

### **Fonction rénale**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, 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'œdème de Quincke, 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 GLYBURIDE est contre-indiqué pendant la grossesse ou chez les femmes qui planifient une grossesse (voir 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 GLYBURIDE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

**Enfants :**

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

**Personnes âgées :**

Les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 sont plus sujettes à l'hypoglycémie, mais il pourrait être difficile d'identifier cet état.

**Surveillance et épreuves de laboratoire**

La glycémie à jeun doit être vérifiée à intervalles réguliers pour évaluer la réponse au traitement. On doit aussi mesurer le taux d'hémoglobine glycosylée (Hb A<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'un dysfonctionnement hépatique, on doit évaluer la fonction hépatique 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 un dysfonctionnement rénal. 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 signalés avec le glyburide :

Cas d'hypoglycémie grave pouvant être prolongée et même mettre la vie en danger (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dysfonctionnement hépatique (p. ex. cholestase et ictère) et hépatite susceptible de mener à une insuffisance hépatique mettant la vie en danger (cas isolés).

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).

Cas de thrombopénie, de leucopénie, d'agranulocytose, de pancytopénie, d'érythropénie, de granulopénie, d'anémie hémolytique et d'anémie aplasique susceptibles de 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, il se peut que l'incidence d'effets indésirables observée dans ces essais ne reflète pas l'incidence observée en pratique; elle ne doit donc pas être comparée aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui proviennent d'essais cliniques sont utiles pour déterminer quels peuvent être les effets indésirables liés aux médicaments et pour avoir un aperçu de leur incidence.*

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

#### **Système endocrinien et 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 augmentation 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 après l'utilisation de sulfonylurées (y compris le 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 lors de l'utilisation d'autres sulfonylurées, ce qui indique que ces composés peuvent accroître l'action périphérique (antidiurétique) de l'ADH ou en augmenter la sécrétion.

#### **Appareil digestif**

Les nausées, la réplétion gastrique et le pyrosis sont des réactions courantes. 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.

#### **Hématologie**

Des modifications du tableau hématologique susceptibles de mettre la vie en danger sont possibles. On a signalé de rares cas de thrombopénie d'intensité légère à grave, pouvant se manifester sous forme de purpura. Des cas de leucopénie, d'agranulocytose, de pancytopénie (pouvant être attribuable à la myélosuppression), d'érythropénie, de granulopénie, 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.

#### **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 signalées 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 du glyburide 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'œdème de Quincke, 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 ou une augmentation de l'effet hypoglycémiant pouvant respectivement se traduire par une hyperglycémie ou une hypoglycémie.

Le glyburide est métabolisé principalement par les isoenzymes CYP2C9 et CYP3A4. Il faut en tenir compte lors de l'administration concomitante de glyburide et d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP2C9 et CYP3A4. Certaines variantes du gène du CYP2C9 peuvent diminuer la clairance du glyburide administré par voie orale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

La consommation d'alcool en grande quantité ou de façon prolongée peut accentuer ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glyburide 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 le traitement par le glyburide peuvent observer des modifications dans la maîtrise de leur glycémie.

### **Tableau 1. Médicaments pouvant accentuer l'effet hypoglycémiant**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	T	Ces agents peuvent accentuer l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées.	Les patients traités par GLYBURIDE qui reçoivent l'un de ces agents doivent être surveillés de près afin de déceler les signes d'hypoglycémie. Lorsqu'on cesse d'administrer l'un ou l'autre de ces médicaments à un patient traité par GLYBURIDE, 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 (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 pouvant causer l'hyperglycémie et conduire à une perte de la maîtrise de la glycémie**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Acétazolamide	T	Ces médicaments tendent à susciter une hyperglycémie et	Lorsque ces médicaments sont administrés à un patient recevant GLYBURIDE, celui-ci doit être suivi de près afin de déceler une éventuelle
Barbituriques	T		
Corticostéroïdes	T		

Diazoxide	T	peuvent conduire à une perte de la maîtrise de la glycémie.	perte de la maîtrise de la glycémie. Lorsqu'on cesse l'administration de ces médicaments chez un patient traité par GLYBURIDE, on doit surveiller de près les signes d'hypoglycémie.
Diurétiques (diurétiques thiazidiques, furosémide)	T		
Épinéphrine et autres agents sympathomimétiques	T		
Œstrogène et progestatif	T		
Glucagon	T		
Isoniazide	T		
Laxatifs (usage prolongé)	T		
Acide nicotinique (doses pharmacologiques)	T		
Phénothiazines	T		
Phénytoïne	T		
Rifampicine	T		
Produits thyroïdiens	T		

**Tableau 3. Autres médicaments susceptibles d'interagir avec le glyburide**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Bêtabloquants (voir aussi le tableau 1)	T	L'utilisation concomitante peut accentuer ou atténuer l'effet hypoglycémiant du glyburide. Les signes de contre-régulation adrénérique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec le glyburide.	
Bosentan	C	Une augmentation de la fréquence des taux élevés d'enzymes hépatiques a été observée chez des patients recevant du glyburide en association avec du bosentan. Tant le glyburide que le bosentan inhibent la pompe d'exportation des sels biliaires, ce qui cause une accumulation intracellulaire de sels biliaires cytotoxiques.	Cette association ne doit pas être utilisée.
Barbituriques	T	Allongement de l'action des barbituriques.	Les barbituriques doivent être utilisés avec prudence chez les patients qui reçoivent un

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
			hypoglycémiant oral.
Clonidine	T	L'utilisation concomitante peut accentuer ou atténuer l'effet hypoglycémiant du glyburide.  Les signes de contre-régulation adrénurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec le glyburide.	
Colesevelam	C	Le colesevelam se lie au glyburide et en réduit l'absorption dans le tube digestif.	Aucune interaction n'a été observée lorsque le glyburide était pris au moins 4 heures avant le colesevelam. Par conséquent, le glyburide doit être administré au moins 4 heures avant le colesevelam.
Dérivés coumariniques	T	Le glyburide peut accentuer ou atténuer l'effet des dérivés coumariniques.	
Cyclosporine	C	Le glyburide peut augmenter la concentration plasmatique de cyclosporine et en accroître la toxicité.	On recommande d'exercer un suivi et d'adapter la dose de cyclosporine lors de l'administration concomitante de glyburide.
Médicaments renfermant de l'alcool (voir Effets du médicament sur le mode de vie, ci-après)	C	La consommation d'alcool en grande quantité ou de façon prolongée peut accentuer ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glyburide 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 hypoglycémiants oraux. On doit faire preuve de prudence quand on administre du glyburide en association avec des médicaments qui renferment de l'alcool.
Guanéthidine	T	Les signes de contre-régulation adrénurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec le glyburide.	

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub>	T	L'utilisation concomitante peut accentuer ou atténuer l'effet hypoglycémiant du glyburide.	
Résérpine	T	L'utilisation concomitante peut accentuer ou atténuer l'effet hypoglycémiant du glyburide.  Les signes de contre-régulation adrénurgique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec le glyburide.	
Agents sympatholytiques (p. ex. 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 le glyburide.	

Légende : C = cas; EC = essai clinique; T = théorique

En outre, la prise d'insuline et d'autres antidiabétiques oraux peut accentuer 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-herbes médicinales**

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

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

Une hypoglycémie ou une hyperglycémie peut diminuer la vigilance et allonger le temps de réaction, surtout au début du traitement, à la suite d'une modification de celui-ci 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 visant à maîtriser la glycémie en présence de diabète. Il faut donc établir pour chaque patient la dose minimale permettant de réduire 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.

Après un certain temps, la réponse aux hypoglycémisants oraux peut diminuer graduellement en raison d'une aggravation du diabète. C'est pourquoi il est important de surveiller régulièrement l'état des patients au moyen d'évaluations cliniques et d'épreuves de laboratoire comprenant la mesure de la glycémie et le dosage de l'hémoglobine glycosylée (Hb A<sub>1C</sub>) afin de déterminer la posologie minimale efficace et de déceler tout échec primaire ou secondaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On doit songer à ajuster la posologie du glyburide toutes les fois où survient un facteur susceptible d'entraîner une hypoglycémie ou une hyperglycémie, comme une maladie, une variation de poids ou un changement du mode de vie (voir 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, le polymorphisme génétique du CYP2C9 peut être associé à une réponse accrue au glyburide. Une posologie plus faible peut être envisagée chez les métaboliseurs lents (variante CYP2C9\*3); la posologie appropriée pour cette population de patients n'a cependant pas été déterminée lors des essais sur les résultats cliniques (voir 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 5 à 7 jours. Selon la réponse, on augmentera ou on diminuera ensuite la dose de 2,5 mg à la fois. La dose quotidienne maximale de GLYBURIDE est de 20 mg (en général, l'administration de doses plus élevées n'a pas d'effet additionnel sur la maîtrise de l'état métabolique). Il arrive que l'équilibre soit maintenu avec une dose quotidienne de 2,5 mg. Toutefois, dans la majorité des cas, on parvient à maîtriser la glycémie au moyen d'une dose quotidienne unique 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 le glyburide et les autres antidiabétiques oraux. Interrompre le médicament oral précédent et commencer GLYBURIDE à raison de 5 mg par jour (2,5 mg pour les patients de plus de 60 ans). Cette façon de procéder s'applique également aux patients qui, avant la substitution, recevaient la dose maximale d'un autre antidiabétique oral. Il faut déterminer la dose d'entretien comme on le ferait pour les diabétiques dont le diagnostic vient d'être posé.

Il faut tenir compte de la puissance et de la durée d'action de l'agent antidiabétique précédent. Il peut être nécessaire d'interrompre la prise de tout médicament pendant un certain temps pour éviter un effet additif susceptible d'entraîner une hypoglycémie.

#### En remplacement de l'insuline

Si l'on envisage de remplacer l'insulinothérapie par GLYBURIDE chez un patient atteint de diabète de type 2 bénin et stable, on doit cesser l'administration d'insuline pendant deux ou trois jours afin de déterminer si le patient aura besoin d'un traitement quelconque en sus de la diétothérapie et de l'activité physique. Pendant cette période d'arrêt de l'insuline, vérifier la présence de glucose et de corps cétoniques dans l'urine du patient au moins 3 fois par jour et transmettre les résultats au médecin, afin que l'état du patient soit suivi de près. L'apparition d'une cétonurie importante s'accompagnant d'une glycosurie dans les 12 ou 24 heures suivant l'arrêt de l'insuline indique clairement une tendance à la cétose et exclut le remplacement de l'insuline par 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 convenu.

Si l'on constate qu'une dose trop élevée ou une dose supplémentaire de GLYBURIDE a été prise par inadvertance, il faut le signaler immédiatement à un médecin.

## **SURDOSAGE**

Un surdosage de sulfonylurées, y compris de GLYBURIDE, 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 à 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 réapparaître après un rétablissement clinique apparent.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

### **Mode d'action**

Le glyburide semble diminuer 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 mécanisme par lequel GLYBURIDE réduit la glycémie dans le cadre d'un traitement de longue durée 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, le glyburide produit une légère diurèse en augmentant l'élimination rénale de l'eau libre. D'après l'expérience clinique que l'on possède à ce jour, les cas de réaction de type disulfirame sont peu fréquents chez les patients qui prennent 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, 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 étant d'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 proportionnels 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 après 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. Par ailleurs, aucune corrélation fiable n'a été observée entre la dose administrée et les concentrations sériques du médicament dans une étude d'une durée de 1 an menée chez des diabétiques traités par le glyburide.

Le glyburide 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 le glyburide est principalement métabolisé par le CYP2C9 et le CYP3A4. Il faut tenir compte de ce facteur lorsque le glyburide est administré en association avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP2C9 et du CYP3A4 afin d'éviter d'éventuelles interactions médicamenteuses (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). En raison du polymorphisme du gène codant le CYP2C9, certaines personnes peuvent présenter une diminution de la capacité métabolique de cette isoenzyme. Certaines études cliniques menées auprès d'un petit nombre de sujets ont montré que le polymorphisme génétique du CYP2C9 affecte la pharmacocinétique du glyburide. On note ainsi une diminution (30 à 57 %) de la clairance de la dose administrée par voie orale, ainsi qu'une multiplication par un facteur de 1 à 3 de l'exposition au glyburide ( $ASC_{0-\infty}$ ) chez les porteurs de la variante CYP2C9\*3 (de 3 à 8,5 % des personnes de race blanche). Les personnes exprimant ce génotype variant peuvent donc être prédisposées à avoir une réponse plus prononcée au glyburide. 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 salicylates, déplacent davantage les sulfonurées qui se fixent aux protéines sériques par liaison ionique que le glyburide, qui lui se lie aux protéines de manière non ionique. Cela dit, il n'a pas été démontré, dans l'utilisation clinique, que cette différence quant au mode de liaison aux protéines entraîne une réduction des interactions médicamenteuses avec le glyburide.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver les flacons de GLYBURIDE entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité excessive. Conserver les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri d'une humidité excessive.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque comprimé GLYBURIDE (glyburide) à 2,5 mg renferme 2,5 mg de glyburide. Chaque comprimé GLYBURIDE (glyburide) à 5 mg renferme 5 mg de glyburide. Les comprimés renferment également les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique, amidon pré-gélatinisé et cellulose microcristalline.

GLYBURIDE (glyburide) à 2,5 mg est offert en comprimés blancs ronds et plats, à bords biseautés, portant l'inscription no | vo d'un côté et 2.5 de l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

GLYBURIDE (glyburide) à 5 mg est offert en comprimés blancs ayant la forme d'une capsule plate à bords biseautés, portant l'inscription N | N d'un côté et 5 de l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

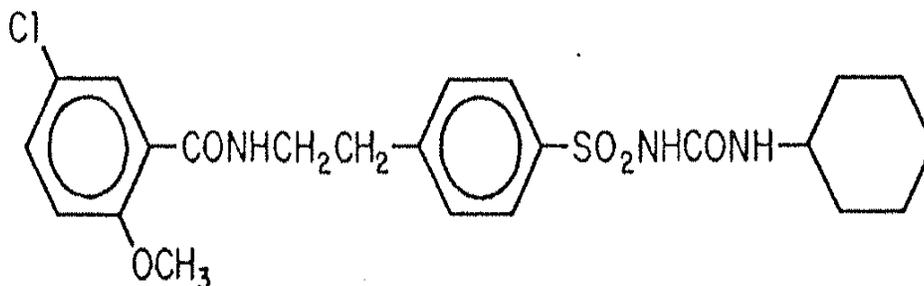
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Glyburide BP

Dénomination systématique : *N*-4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-éthyl]-phénylsulfonyl-*N'*-cyclohexylurée

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 494 g/mol

Description : Le glyburide se présente sous forme de poudre cristalline blanche inodore et insipide entièrement soluble dans le diméthylformamide, mais très peu dans l'éthanol et le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'eau et les acides dilués. Légèrement soluble en solutions alcalines, dans lesquelles il forme un sel. P.f. : 172 °C - 174 °C. pKa : 5,3.

## ESSAIS CLINIQUES

### BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

On a mené une étude de bioéquivalence croisée à répartition aléatoire, à l'insu comprenant deux traitements administrés en deux périodes afin de comparer les comprimés GLYBURIDE à 5 mg (Sanis Health Inc., Canada) et les comprimés Diabeta<sup>®</sup> (glyburide) à 5 mg (Sanofi Aventis Canada Inc.), administrés en une seule dose de 2 comprimés, chez des hommes en bonne santé à jeun (n = 11). Les résultats de l'étude sont résumés au tableau ci-dessous.

Glyburide (2 × 5 mg de glyburide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètres	Produit évalué*	Produit de référence**	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng*h/mL)	1335,6 1411,6 (33,6)	1285,7 1346,7 (32,5)	103,9	97,4-110,8
ASC <sub>I</sub> (ng*h/mL)	1407,0 1475,2 (33,3)	1349,6 1399,8 (32,7)	104,3	98,2-110,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	228,7 252,8 (31,5)	239,4 254,9 (21,9)	95,5	84,2-108,3
T <sub>max</sub> <sup>†</sup> (h)	4,1 (29,8)	4,0 (22,4)		
T <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (h)	3,1 (46,2)	3,0 (77,3)		

\* GLYBURIDE, comprimés à 5 mg fabriqués par Sanis Health Inc.

\*\* Diabeta<sup>®</sup>, comprimés à 5 mg fabriqués par Sanofi Aventis Canada Inc. et achetés au Canada.

<sup>†</sup> 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 β-adrénérgiques, 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 a été 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 orale 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, Département médical, Montréal, Qué.).
15. Rupp W. Dose-response study of the Hoechst formulation of Glyburide. (Dossier technique, Hoechst Pharmaceuticals, Département médical, Montréal, Qué.).
16. Schulz E, Schmidt FH. Uber den Einfluss von sulfaphenazol, phenylbutazon und phenprocumarol auf die Elimination von Glibenclamid beim Menschen. *Verhandlungen deutsche Gesellschaft fur innue 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. Étude de biodisponibilité comparative bilatérale comprenant l'administration de comprimés de glyburide dosés à 5 mg à des volontaires humains normaux. 18 juillet 1989. Données internes de Sanis Health Inc..
20. Monographie de DIAβETA (glyburide), sanofi-aventis Canada Inc. Laval, Québec, Canada, 23 novembre 2016.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr GLYBURIDE Comprimés de glyburide

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

GLYBURIDE (glyburide) sert de complément à une diète appropriée, à l'activité physique et à la perte de poids pour réduire la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints de diabète de type 2.

##### Les effets de ce médicament :

GLYBURIDE réduit 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 de santé, y compris 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 du diabète consiste à réduire la glycémie à des valeurs normales et ainsi prévenir les complications à long terme.

En plus de prendre GLYBURIDE, vous devez continuer à faire de l'activité physique et à suivre la diète que votre médecin vous a recommandée.

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

Ne prenez pas GLYBURIDE (glyburide) si l'un des énoncés suivants vous concerne :

- Vous êtes atteint de diabète de type 1.
- Vous avez une hypersensibilité ou une allergie connue à ce médicament, aux sulfonurées, aux sulfamides ou à l'un des composants du médicament ou de son contenant.
- Vous êtes atteint 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). Cette affection doit être traitée par l'insuline.
- Vous êtes en état de précoma ou de coma diabétique.

- Vous présentez un stress lié à une infection grave, à un traumatisme ou à une intervention chirurgicale.
- Vous avez une maladie du foie, une jaunisse évidente ou une maladie du rein.
- Vous prenez du bosentan.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux de GLYBURIDE est le glyburide.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés GLYBURIDE renferment les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique, amidon pré-gélatinisé et cellulose microcristalline.

##### Les formes pharmaceutiques sont :

Des comprimés. Chaque comprimé renferme 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 maîtriser 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 pourrait devoir modifier votre dose dans de pareils cas.

GLYBURIDE peut causer de l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang), 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 sont davantage prédisposés à l'hypoglycémie avec la prise de GLYBURIDE.

Si votre glycémie baisse trop, vous pourriez ressentir des tremblements, une faiblesse, de la somnolence, de la confusion ou encore avoir très faim. Vous pourriez aussi transpirer abondamment 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 diabète de vous expliquer les symptômes d'hypoglycémie et ce que vous devez faire s'ils apparaissent. Indiquez à vos amis, vos collègues de travail ou vos parents ce qu'ils peuvent faire si votre glycémie baisse trop.

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

Avant de prendre GLYBURIDE, consultez votre médecin ou à votre pharmacien si :

- Vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie, des reins ou du cœur.
- Vous êtes enceinte ou planifiez le devenir.
- Vous allaitez.
- Vous avez une maladie du sang appelée déficit en G6PD (type d'anémie).
- Vous souffrez d'une maladie cardiaque.

GLYBURIDE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

#### **Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines :**

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 du traitement, à la suite d'une modification du traitement ou lorsque GLYBURIDE n'est pas pris de façon régulière. Cela peut altérer votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

#### **INTERACTIONS AVEC CE 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 GLYBURIDE : les diurétiques (médicaments qui font uriner), les corticostéroïdes (comme la prednisone), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA, des médicaments servant à traiter la tension artérielle élevée [hypertension]), les contraceptifs oraux et certains médicaments contre le rhume et les allergies. Évitez de consommer de l'alcool pendant que vous prenez GLYBURIDE.

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

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

Prenez GLYBURIDE en suivant à la lettre les directives de 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 dépassant 10 mg doit être divisée en 2 prises par jour.

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

##### **Surdosage :**

Une dose excessive de ce médicament peut causer de l'hypoglycémie.

**En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital**

**ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes**

##### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre vos comprimés GLYBURIDE, ne doublez pas la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

Demandez à votre professionnel de la santé ce que vous devez faire en cas d'erreur (surtout, si vous oubliez une dose ou sautez un repas) ou si vous ne pouvez pas prendre une dose au moment prescrit.

#### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme c'est le cas de tous les médicaments, GLYBURIDE est associé à certains effets secondaires.

L'effet secondaire le plus fréquent du glyburide est l'hypoglycémie. Veuillez consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les effets secondaires suivants ont été observés lors de l'emploi de glyburide : 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 PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)	✓		
Peu fréquent	Réactions cutanées (démangeaisons, éruption cutanée)			✓
Rare	Troubles sanguins (ecchymoses ou saignement inhabituels)		✓	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
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)			✓
	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 une urine foncée, ou un jaunissement de la peau ou des yeux.			✓

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver les flacons de GLYBURIDE entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité excessive. Conserver les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité excessive.

**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 au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- 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 de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9
 Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*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 le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Sanis Health Inc. au :  
1-866-236-4076  
ou [quality@sanis.com](mailto:quality@sanis.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Sanis Health Inc.  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5

Dernière révision: 7 septembre 2017