

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **APO-GLYBURIDE**

Glyburide en comprimé

Norme d'Apotex

2,5 mg et 5 mg

Hypoglycémiant oral - Sulfonylurée

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
Canada M9L 1T9
Numéro de contrôle :203586**

DATE DE RÉVISION :
20 mars 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
STABILITÉ ET CONSERVATION	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	20
TOXICOLOGIE	20
RÉFÉRENCES	22
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 24

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-GLYBURIDE

Glyburide

Hypoglycémiant oral – Sulfonylurée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 2,5 mg et à 5 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-GLYBURIDE (glyburide) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire approprié, à l'activité physique 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 le régime alimentaire et l'activité physique seulement ou lorsque l'insulinothérapie n'est pas nécessaire.

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées

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

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi du glyburide est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité ou allergie connue au glyburide, à une sulfonylurée ou à un sulfamide ou à tout autre constituant du produit. Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients;
- diabète de type 1 (autrefois désigné par *diabète sucré insulindépendant* ou DSID);
- acidocétose diabétique avec ou sans 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 maternel. 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

APO-GLYBURIDE doit être perçu, tant par le médecin que par le patient, comme un traitement complémentaire au régime alimentaire et à l'activité physique, et non comme un substitut à un régime alimentaire approprié, 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 un régime et un programme d'activité physique ne peut être que passager, et l'administration du glyburide sera alors de courte durée. Comme c'est le cas pour tout traitement hypoglycémiant, le patient et le médecin doivent être bien au fait du risque d'hypoglycémie.

Au moment d'amorcer le traitement d'un diabète de type 2, on doit avant tout privilégier les mesures thérapeutiques non médicamenteuses (régime alimentaire approprié, 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'un régime alimentaire approprié et un programme d'activité physique 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.

Sélection et suivi des patients

Il est important de sélectionner soigneusement les patients. On recommande d'évaluer la réponse à la sulfonylurée en mesurant le taux de peptide C. Les patients dont le taux de peptide C n'augmente pas seront moins susceptibles d'obtenir une amélioration de leur glycémie.

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

L'efficacité d'un hypoglycémiant oral, y compris du glyburide, pour abaisser la glycémie à une valeur souhaitable s'estompe avec le temps chez de nombreux patients, en raison de l'aggravation du diabète ou d'une perte de réponse au médicament. Ce phénomène, appelé

échec secondaire du traitement, doit être distingué de l'échec primaire qui correspond à une inefficacité du médicament chez un patient donné dès la première administration.

C'est pourquoi il est important de surveiller les patients régulièrement par des évaluations cliniques et des épreuves de laboratoire, lesquelles doivent inclure une mesure de la glycémie et des dosages de l'hémoglobine glycosylée (HbA1C), pour déterminer la posologie minimale efficace et pour déceler tout échec primaire (c'est-à-dire une réduction insuffisante de la glycémie en dépit de l'administration de la dose maximale recommandée) ou tout échec secondaire (c'est-à-dire une perte progressive de l'équilibre glycémique après une période initiale de stabilisation). La fréquence d'échec primaire varie grandement selon le choix des patients et la capacité de ces derniers à respecter le régime alimentaire et le 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

Certaines études des ouvrages publiés semblent montrer que, comparativement à un traitement par la metformine ou par le gliclazide, il existe un lien entre l'emploi de sulfonylurées comme le glyburide et le risque d'événements cardiovasculaires indésirables, y compris le décès d'origine cardiovasculaire, car ces agents peuvent potentiellement altérer les processus cardioprotecteurs. Les patients qui avaient reçu un diagnostic de coronaropathie étaient particulièrement exposés à ce risque. La prudence est donc de rigueur.

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

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

Hypoglycémie

L'effet hypoglycémiant de glyburide peut provoquer une hypoglycémie, parfois prolongée, voire mettant la vie en danger. On réduira ce risque en choisissant rigoureusement les patients, en ajustant soigneusement la posologie et en donnant des directives adéquates au 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 glyburide, traitement par glyburide en l'absence d'indication ou utilisation concomitante d'autres traitements pouvant abaisser le glucose sanguin (voir la

section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament). On recommande la prudence dans l'emploi des hypoglycémiant oraux chez les sujets atteints de la maladie d'Addison. Si de tels facteurs de risque d'hypoglycémie existent, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de glyburide ou de revoir tout le traitement du diabète. Cela s'applique également si une maladie se déclare en cours de traitement ou si le mode de vie du patient change (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients âgés sont particulièrement sensibles à l'effet hypoglycémiant associé à la prise d'hypoglycémiant. L'hypoglycémie peut être difficile à déceler chez ces patients. 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, les symptômes cliniques d'un accident vasculaire cérébral ou d'un coma peuvent se manifester. Toutefois, les symptômes d'hypoglycémie ne sont pas nécessairement aussi caractéristiques 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 adrénargique accompagnant l'hypoglycémie comprennent l'hypersudation, la moiteur de la peau, l'anxiété, la tachycardie, l'hypertension, les palpitations, l'angine de poitrine et les arythmies cardiaques. Toutefois, ces symptômes peuvent être moins prononcés ou absents chez les patients dont l'hypoglycémie se manifeste graduellement, chez les patients présentant une neuropathie autonome, chez les patients âgés ou chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant 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 peut mettre 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 ne peuvent être maîtrisés que de façon passagère par les quantités de glucose habituelles, nécessitent l'hospitalisation du patient.

Hématologie

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), la prise de sulfonurées peut provoquer une anémie hémolytique. Comme le 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 le glyburide, peuvent être ralentis chez les patients présentant une insuffisance 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 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 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-oedème, 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 du glyburide 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 du 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 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 (HbA1C), habituellement à intervalles de 3 à 6 mois, pour s'assurer de l'équilibre glycémique à long terme avec plus de précision.

En présence d'une insuffisance 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 au glyburide.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés avec le glyburide :

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 mettant 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 thrombopénie, de leucopénie, d'agranulocytose, de pancytopénie, d'érythrocytopenie, de granulocytopenie, d'anémie hémolytique et d'anémie aplasique susceptibles de mettre la vie en danger (très rares).

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 fréquents 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 radioactive par la glande thyroïde.

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

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

Appareil digestif :

Les nausées, la réplétion gastrique et le pyrosis sont des réactions fréquentes. 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'érythrocytopenie, de granulocytopénie, d'anémie hémolytique et d'anémie aplastique ont été observés très rarement lors de l'emploi du 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 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 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'angio-oedème, 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.

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

La consommation épisodique et la consommation chronique d'alcool peuvent toutes deux potentialiser 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 d'ébriété, 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 potentialiser l'effet hypoglycémiant

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de l'ECA	T	Ces agents peuvent intensifier l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées.	Les patients traités par le glyburide 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 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 (à forte dose par voie parentérale)	T		
Phénylbutazone	T		
Probénécide	T		
Propranolol	T		
Quinolones	T		
Salicylates	T		
Sulfamides (p. ex., sulfaphénazole)	T		
Sulfinpyrazone	T		
Agents sympatholytiques (p. ex., bêtabloquants, guanéthidine)	T		
Tétracyclines	T		
Tuberculostatiques	T		

Tableau 2. Médicaments pouvant susciter l'hyperglycémie et conduire à une perte de l'équilibre glycémique

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 le glyburide, celui-ci doit être étroitement surveillé pour détecter l'apparition d'une perte de contrôle de la glycémie. Lorsque la prise de ces
Barbituriques	T		
Corticostéroïdes	T		
Diazoxide	T		
Diurétiques (thiazidiques, furosémide)	T		

Épinéphrine et autres agents sympathomimétiques	T		médicaments est arrêtée chez un patient recevant le glyburide, celui-ci doit être étroitement surveillé pour détecter l'apparition d'une hypoglycémie.
Oestrogène 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 le glyburide

Médicament	Référence	Effet	Commentaire
Bêtabloquants (voir aussi le tableau 1)	T	La prise en concomitance avec le glyburide 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 le glyburide.	
Bosentan	C	Une augmentation de la fréquence des taux élevés d'enzymes hépatiques a été observée chez les patients recevant le glyburide en concomitance avec du bosentan. À la fois le glyburide et 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	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 le glyburide 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 le glyburide.	
Colesevelam	C	Le colesevelam se lie au glyburide et réduit son absorption par le tractus gastro-intestinal.	Aucune interaction n'a été observée lorsque le glyburide a été 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 potentialiser ou diminuer les effets des dérivés coumariniques.	
Cyclosporine	C	Le glyburide 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 le glyburide.
Médicaments contenant de l'alcool (voir aussi Effets du médicament sur le mode de vie ci-dessous)	C	La consommation épisodique et la consommation chronique d'alcool peuvent l'une comme l'autre potentialiser ou diminuer l'effet hypoglycémiant du glyburide de façon imprévisible.	L'intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame : rougeur du visage, sensation de chaleur, sensation d'ébriété, nausées, et parfois tachycardie) peut survenir chez les patients traités par des hypoglycémiantes oraux. On doit faire preuve de prudence quand on administre le glyburide en association avec des médicaments contenant de l'alcool.
Guanéthidine	T	Les signes de contre-régulation adrénargique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec le glyburide.	
Antagonistes des récepteurs H ₂	T	La prise en concomitance avec le glyburide peut provoquer une potentialisation ou une atténuation de l'effet hypoglycémiant.	
Résérpine	T	La prise en concomitance avec Le glyburide peut provoquer une potentialisation ou une	

		atténuation de l'effet hypoglycémiant. Les signes de contre-régulation adrénergique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec le glyburide.	
Agents sympatholytiques (tels que bêtabloquants, clonidine, guanéthidine)	T	Les signes de contre-régulation adrénergique accompagnant l'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents lors de la prise en concomitance avec le glyburide.	

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 mode de vie

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il n'existe pas de posologie fixe pouvant corriger la glycémie en présence de diabète. Il faut donc établir pour chaque patient la dose minimale permettant 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 hypoglycémifiants 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 (HbA1C), pour déterminer la posologie minimale efficace et pour détecter tout échec primaire ou tout échec secondaire (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il faut envisager l'ajustement de la dose de glyburide chaque fois que le patient présente des symptômes le prédisposant à une hypoglycémie ou à une hyperglycémie, tels que maladie, modifications du poids ou du mode de vie (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). Étant donné qu'une meilleure maîtrise du diabète est, en soi, associée à une plus grande insulinosensibilité, les besoins en glyburide peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. Pour éviter l'hypoglycémie, on envisagera, en temps opportun, une réduction de la dose de glyburide ou l'arrêt du traitement.

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Diagnostic récent de diabète

La dose initiale est de 5 mg par jour (2,5 mg chez les patients de plus de 60 ans), administrée au déjeuner ou avec le premier repas de la journée; cette dose doit être maintenue durant 5 à 7 jours.

Selon la réponse, on augmentera ou diminuera ensuite la dose de 2,5 mg à la fois. La dose quotidienne maximale de glyburide est de 20 mg (des doses plus élevées ne produisent normalement aucun effet supplémentaire sur l'équilibre 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 repas de midi. Si une dose de plus de 10 mg (2 comprimés) par jour est nécessaire, le surplus devra être administré au repas du soir. 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 APO-GLYBURIDE 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 pause 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 le glyburide chez un patient atteint de diabète de type 2, léger et stable, il faut d'abord cesser l'insulinothérapie durant 2 ou 3 jours pour établir si le régime alimentaire et l'activité physique suffisent à maîtriser la glycémie. Au cours de cette pause 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 le 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, en augmentant 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 d'APO-GLYBURIDE est prise par inadvertance, il faut le signaler immédiatement à un médecin.

SURDOSAGE

Un surdosage de sulfonilurées, 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 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

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

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

Pharmacocinétique

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

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. Ceci doit être pris en compte 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 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 du glyburide et que chez les porteurs de la variante CYP2C9*3 (3 à 8,5 % des individus de race blanche), la clairance orale du glyburide est plus faible (30 à 57 %) et le niveau d'exposition de 1 à 3 fois supérieur ($ASC_{(0-\infty)}$). Les individus exprimant ce génotype variant peuvent donc être prédisposés à présenter une réponse accrue 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^e et 1/40^e, 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 de 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 délogent des protéines sériques les sulfonylurées dont la liaison est ionique de

façon beaucoup plus importante qu'ils n'en délogent le glyburide en raison de sa liaison non ionique. Rien ne prouve toutefois que la différence dans la liaison aux protéines entraînera moins d'interactions médicamenteuses lors de l'usage clinique du glyburide.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à température ambiante contrôlée située entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-GLYBURIDE à 2,5 mg : Chaque comprimé blanc, rond, plat et biseauté, portant l'inscription « APO » gravée au-dessus de « 2.5 » sur une face, contient 2,5 mg de glyburide. Offerts en flacons de 100 et 500 et en boîtes de 30 et 100 unités.

APO-GLYBURIDE à 5 mg : Chaque comprimé blanc en forme de capsule, plat, biseauté, sécable sur une face et portant l'inscription « APO 5 » gravée sur l'autre, contient 5 mg de glyburide. Offerts en flacons de 100 et 500 et en boîtes de 30 et 100 unités.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

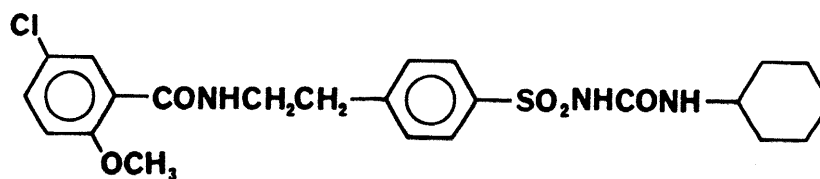
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Glyburide (Glibenclamide BP)

Nom chimique : N-4-(2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-éthyl)-phényl-sulfonyl-N'-cyclohexylurée

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 494 g / mol

Description

Poudre cristalline blanche, insipide et inodore, pratiquement insoluble dans l'eau et les acides dilués, très légèrement soluble dans l'éthanol et le chloroforme, légèrement soluble avec formation de sel en milieu alcalin, et très soluble dans le diméthylformamide avec point de fusion situé entre 172 et 174 °C. . Le pKa est de 5,3.

Composition

En plus de l'ingrédient actif glyburide, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, et stéarate de magnésium.

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

On a comparé la biodisponibilité relative des comprimés d'APO-GLYBURIDE (10 mg) d'Apotex inc. et de DiaBeta (10 mg) de Hoechst Canada Inc.. L'étude croisée a consisté à administrer une seule dose orale (2 x 5 mg de chaque marque) à jeun à chacun de 20 volontaires en bonne santé répartis en deux groupes équilibrés, avec une période de sevrage de 7 jours. L'analyse du glyburide dans le plasma humain a été réalisée par une méthode de CLHP validée. Les résultats de cette étude biologique sont résumés dans le tableau suivant :

Paramètre	DiaBeta	Apo-Glyburide	Pourcentage de DiaBeta
ASC _T * (ng•h/ml)	1446 (45)	1336 (44)	- 7,6
ASC _I * (ng•h/ml)	1525 (44)	1425 (46)	- 6,6
C _{max} * (ng/ml)	317 (36)	329 (38)	+ 3,8
T _{max} (h)**	2,6 (0,9)	2,1 (0,7)	-
t _{1/2} (h)**	4,5 (3,3)	4,6 (4,4)	-
* Moyenne géométrique (CV)			
** Moyenne arithmétique (ÉT)			

Les renseignements complets sur l'étude de biodisponibilité comparative sont disponibles sur demande auprès d'Apotex inc.

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 continuée³. 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 insulinosécrétion³. 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^{3,4}.

Sirek et ses collaborateurs¹³ ont démontré chez le chien que le propranolol, un inhibiteur des récepteurs β-adrénérgiques, freine l'insulinosécrétion déclenchée par les sulfonurées et que l'hypoglycémie provoquée par le glyburide en présence du propranolol pourrait résulter d'effets extrapancréatiques.

TOXICOLOGIE

La DL_{50} après administration orale de glyburide s'est avérée supérieure à 15 g/kg de poids corporel chez la souris blanche, le rat et le cobaye et supérieure à 10 g/kg de poids corporel chez le lapin et le chien. La DL_{50} après injection intrapéritonéale est de 6,3 à 8,4 g/kg de poids corporel chez le rat.

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 le rat. 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 2 000 mg/kg de poids corporel du 7^e au 16^e jour de gestation. Chez les lapines, des doses de 0,035, de 3,5 et de 350 mg/kg de poids corporel ont été administrées dans une suspension d'amidon par un tube gastrique, du 7^e au 17^e jour de gestation. L'examen des fœtus intacts suivi de l'examen des coupes transversales et des squelettes colorés n'ont montré aucun signe d'action tératogène.