

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**GLICLAZIDE**

**Comprimés à 80 mg de gliclazide**

**Hypoglycémiant oral**

Proval Pharma Inc.  
1981, Avenue McGill College  
Bureau 1100  
Montréal, Québec  
H3A 3C1  
#034486

Date de préparation :  
le 16 février, 1995

S 10

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### GLICLAZIDE

Comprimés à 80 mg de gliclazide

Hypoglycémiant oral

#### ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

GLICLAZIDE est un agent hypoglycémiant de la famille des sulfonylurées.

L'action hypoglycémiante de GLICLAZIDE est liée à une amélioration de l'insulino-sécrétion à partir des cellules bêta fonctionnelles du pancréas. Il potentialise l'effet insulino-sécréteur, améliore la dynamique de sécrétion de l'insuline.

Les propriétés hémobiotiques de GLICLAZIDE ont été démontrées au cours d'études de pharmacologie. Elles sont attribuées à l'action du gliclazide sur le comportement des plaquettes, l'équilibre des prostaglandines et la fibrinolyse pariétale.

GLICLAZIDE est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et le pic plasmatique de gliclazide survient entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure. Le gliclazide est fortement lié aux protéines plasmatiques: environ 94% chez l'homme. La demi-vie moyenne d'élimination du gliclazide chez l'homme est d'approximativement 10,4 heures.

Après administration orale, le gliclazide plasmatique inchangé est intensivement métabolisé, peu de produit inchangé (<1%) étant retrouvé dans les urines.

L'élimination des métabolites et des produits de conjugaison du gliclazide se fait essentiellement par voie urinaire: 60 à 70%, et à peu près 10 à 20% par voie fécale.

Cinq métabolites principaux ont été retrouvés dans les urines, ce sont essentiellement des dérivés oxydés et hydroxylés subissant pour quelques-uns une glucuroconjugaison.

#### INDICATIONS

Contrôle de l'hyperglycémie du diabète sucré sensible au gliclazide, de type stable, léger, non sujet à la cétose, débutant à l'âge adulte, ou de type adulte, et ne pouvant pas être contrôlé par un régime alimentaire approprié et des exercices physiques, ou quand l'insulinothérapie ne convient pas.

## CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité ou allergie au gliclazide. Diabète sucré instable et/ou relevant de l'insulinothérapie, acido-cétose, coma.

État de stress tel qu'infection grave, traumatisme ou intervention chirurgicale. Insuffisance rénale ou hépatique. Grossesse.

## MISES EN GARDE

L'emploi de GLICLAZIDE ne prévient pas l'apparition de l'ensemble des complications propres au diabète sucré.

L'emploi de GLICLAZIDE doit être considéré comme traitement adjuvant et ne dispense en aucun cas du régime alimentaire approprié.

L'aggravation de l'état diabétique est susceptible d'entraîner une diminution progressive de l'effet des médicaments hypoglycémiant pris par voie orale. Si l'effet hypoglycémiant de GLICLAZIDE devient insuffisant, il faudra interrompre ce traitement.

## PRÉCAUTIONS

### 1. Choix et surveillance des patients

Le choix judicieux des malades s'impose. Les précautions suivantes sont essentielles: application stricte des consignes diététiques, ajustement de la posologie avec soin, instructions données au patient sur les réactions hypoglycémiques, leur détection, le moyen de les corriger et leur contrôle, ainsi qu'un suivi médical régulier et adéquat.

Vu que les effets des hypoglycémiant oraux sur les changements vasculaires et autres séquelles du diabète sucré ne sont pas complètement connus, les patients diabétiques qui reçoivent des tels médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de façon à être en mesure de déceler les complications à court terme et à long terme. Il est conseillé d'évaluer périodiquement les fonctions cardiovasculaire, ophthalmique, rénale et hépatique.

Chez les diabétiques équilibrés par le gliclazide, la survenue de maladies intercurrentes ou de stress (traumatisme, intervention chirurgicale) peut provoquer une perte du contrôle de la glycémie. Dans des tels cas, on pourra envisager l'interruption du traitement par GLICLAZIDE et l'institution de l'insulinothérapie.

Il se peut que le métabolisme et l'excrétion des sulfamides hypoglycémiant y compris le GLICLAZIDE soient ralentis chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique. Si de l'hypoglycémie devait survenir chez ces patients, il se

pourrait qu'elle dure et il faudrait alors établir une thérapie appropriée. Chez ces patients, le glucose sanguin et urinaire devraient être régulièrement surveillés.

## **2. Réactions hypoglycémiques**

Comme pour toutes les autres sulfonylurées, des symptômes de l'hypoglycémie incluant: étourdissements, perte d'énergie, somnolence, maux de tête et sueurs se sont manifestés. Des cas de faiblesse, nervosité, tremblement et paresthésie ont été également reportés.

Toutes les sulfonylurées sont capables de causer une hypoglycémie sévère, en particulier chez les sujets âgés, les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, les patients débilisés ou souffrant de malnutrition et les patients souffrant d'insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire. L'hypoglycémie a plus de chance de se produire lorsque l'apport calorique est insuffisant ou après des exercices physiques violents ou prolongés.

## **3. Interactions médicamenteuses**

À cause d'une interaction médicamenteuse, l'hypoglycémie peut être accentuée lorsqu'une sulfonylurée est utilisée en même temps que certains agents tels que: sulfamides à longue durée, agents antituberculeux, phénylbutazone, clofibrate, inhibiteurs de la monoamine oxydase, dérivés de la coumarine, salicylates, probénécide, propranolol, miconazole, cimetidine, disopyramide, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Certains médicaments tendent à provoquer de l'hyperglycémie et peuvent amener une perte de contrôle du taux de glucose sanguin. On trouve parmi ceux-ci des diurétiques (thiazides, furosémide), des corticostéroïdes, des contraceptifs oraux (œstroprogestatifs) et l'acide nicotinique administré à des doses pharmacologiques.

Les barbituriques seront utilisés avec précaution chez les patients qui reçoivent un hypoglycémiant oral car ils peuvent réduire l'activité hypoglycémiant.

Le traitement aux sulfonylurées peut amener une intolérance à l'alcool (réaction du type disulfiram: rougeur, sensation de chaleur, étourdissement, nausée et parfois tachycardie). L'abstinence empêchera cette réaction de se produire.

### **Utilisation par les mères allaitant**

Certaines sulfonylurées hypoglycémiantes sont excrétées dans le lait maternel, bien que cette possibilité ne soit pas connue pour GLICLAZIDE. Dans la mesure où la possibilité d'hypoglycémie chez l'enfant allaité est une éventualité, la décision

d'arrêter l'allaitement ou la prise du médicament doit être envisagée en fonction de l'intérêt du médicament pour la patiente.

### **Utilisation par les enfants**

L'efficacité et la sécurité d'emploi chez l'enfant n'ont pas été établies.

## **EFFETS ADVERSES**

Au cours d'études réalisées avec GLICLAZIDE incluant environ 2 000 patients, l'incidence globale des effets secondaires a été de 10,5%; un arrêt de traitement a été nécessaire dans 1,2% des cas.

### **Hypoglycémie (voir précautions)**

Comme pour les autres sulfonylurées, les manifestations d'une hypoglycémie se traduisent par des étourdissements, une perte d'énergie, une somnolence, des maux de tête et transpiration. L'asthénie, nervosité, tremblements et paresthésie ont aussi été observés. Une hypoglycémie grave ressemblant aux dérèglements aigus du système nerveux central peut survenir, particulièrement en présence de facteurs prédisposants tels que: maladie hépatique ou rénale, malnutrition, débilité, vieillesse, alcoolisme, insuffisance surrénalienne ou hypophysaire.

### **Réactions gastro-intestinales**

Nausées, vomissements, diarrhée, plénitude épigastrique et aigreurs d'estomac peuvent être observés. Ces réactions sont en général fonction de la dose et peuvent disparaître lorsque celle-ci est réduite.

### **Réactions hépatobiliaires**

Des cas de jaunisse ont été rarement observés.

### **Réactions dermatologiques**

Des réactions allergiques telle que prurit, érythème, urticaire, éruption morbilliforme ou maculopapulaire ont été observées. Ces réactions peuvent subsister au cours du traitement, auquel cas celui-ci sera interrompu. On a également noté des cas de porphyrie cutanée tardive et de photosensibilité suite à un traitement avec des sulfonylurées.

### **Réactions hématologiques**

Comme avec tous les sulfamides hypoglycémiantes, on a observé quelques cas exceptionnels de leucopénie, d'agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie.

### **Réactions métaboliques**

Des cas de porphyrie hépatique et des réactions du type disulfiram ont été observés avec des sulfonylurées. L'expérience clinique actuelle a montré que GLICLAZIDE présente une incidence faible de réaction de type disulfiram.

### **Réactions endocrines**

Une diminution de l'incorporation d'iode radioactif par la glande thyroïde a été observée sous d'autres sulfonylurées. Ceci n'a pas été retrouvé sous GLICLAZIDE au cours d'une étude impliquant 15 patients.

### **Épreuves de laboratoires**

Le profil des valeurs anormales de laboratoire observé sous GLICLAZIDE n'est pas différent de celui observé sous d'autres sulfonylurées. Des élévations occasionnelles de légères à modérées de la TGOS, de la LDH et de la créatinine et une diminution de la natrémie ont été observées. Ces anomalies fréquemment retrouvées chez les diabétiques, traités ou non, sont rarement associées à des symptômes cliniques et généralement non imputées au médicament.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

### **Symptômes**

Le surdosage des sulfonylurées peut provoquer de l'hypoglycémie mais il convient de remarquer que la dose causant cette hypoglycémie varie considérablement et peut se trouver comprise à l'intérieur des doses thérapeutiques acceptées chez les individus sensibles.

Les manifestations de l'hypoglycémie comprennent transpiration, rougeur ou pâleur, engourdissement, frissons, faim, tremblements, mal de tête, étourdissement, augmentation du pouls, palpitations, augmentation de la pression artérielle et appréhension dans les cas les moins sévères. Le coma apparaît dans les cas plus sévères.

Néanmoins, les symptômes de l'hypoglycémie ne sont pas nécessairement aussi marqués que ceux décrits ci-dessus et les sulfonylurées sont susceptibles de provoquer l'apparition insidieuse de symptômes imitant une insuffisance cérébrovasculaire.

### **Traitement**

Arrêter le traitement et soigner l'hypoglycémie en donnant rapidement du dextrose en quantité suffisante.

Certaines hypoglycémies induites par les sulfonylurées peuvent s'avérer récalcitrantes et peuvent causer des rechutes, particulièrement chez les patients âgés ou souffrant de malnutrition. Des infusions continues de dextrose pendant plusieurs heures ou plusieurs jours s'avéreraient nécessaires.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il n'existe pas chez le diabétique de posologie fixe de GLICLAZIDE ou d'autre hypoglycémiant permettant d'équilibrer le diabète sucré. On devra déterminer pour chaque cas la dose minimum suffisante pour abaisser convenablement la glycémie sur la base de contrôles fréquents de la glycémie pendant les phases d'attaque et d'entretien.

La posologie quotidienne recommandée de GLICLAZIDE est de 80 à 320 mg, soit 1 à 4 comprimés. Une dose de 160 mg ou plus devrait être répartie en deux prises quotidiennes égales, préférablement au moment du repas.

La dose d'attaque est de deux comprimés par jour (160 mg), repartis en deux prises d'un comprimé aux repas de midi et du soir. La dose quotidienne maximale ne devrait pas excéder 320 mg.

Le traitement sera interrompu chez les patients recevant d'emblée la dose maximale recommandée sans que l'on parvienne à abaisser suffisamment la glycémie. Une perte d'efficacité peut se produire en cours de traitement.

Il est recommandé d'évaluer la contribution propre du médicament dans le contrôle de la glycémie en arrêtant le traitement tous les six mois ou au moins une fois par an, et en surveillant soigneusement le patient. Si le besoin de médicament n'est pas évident, ce dernier devrait cesser d'être utilisé. Chez certains diabétiques, l'administration du médicament à court terme peut s'avérer suffisante lorsque la glycémie varie seulement de façon passagère.

#### **Patients recevant de l'insuline**

Les patients atteints d'un diabète de la maturité sans acidocétose ou antécédent de décompensation métabolique dont les besoins en insuline sont inférieurs à 40 unités par jour, peuvent être considérés pour une thérapie par GLICLAZIDE. Si l'on envisage de remplacer l'insuline par GLICLAZIDE pour un patient de ce type, interrompre l'insuline pendant 2 à 3 jours pour déterminer si un autre traitement que le régime et l'exercice physique est nécessaire. Pendant cette période sans insuline, il faut analyser l'urine du malade au moins trois fois par jour pour y dépister le glucose et les corps cétoniques et contrôler attentivement les résultats. L'apparition d'une cétonurie importante accompagnée de glycosurie de 12 à 24 heures après le retrait

de l'insuline, indique fortement que le malade est sujet à la cétose et qu'il ne faut pas remplacer l'insuline par une sulfonylurée.

### PRÉSENTATION

Comprimés blancs, sécables en 4, dosés chacun à 80 mg de gliclazide.

### RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

La totalité des informations relatives à la prescription de ce médicament est disponible auprès des médecins et pharmaciens.

GLICLAZIDE est délivré sur prescription médicale seulement. Il appartient à la famille des hypoglycémiants (anti-diabétiques) qui se prennent par voie orale afin de réduire le taux de sucre dans le sang. Il doit être utilisé en complément d'un régime alimentaire recommandé et suivi par votre médecin, et d'un exercice physique compatible avec votre état de santé.

Avant de commencer votre traitement, vous devez demander à votre médecin de vous préciser quels sont les effets bénéfiques du médicament ainsi que les risques que peuvent entraîner son utilisation. Il est également recommandé que vous vous informiez sur les autres moyens possibles permettant de contrôler votre diabète, tel que le recours à un régime alimentaire seul ou un régime alimentaire plus insuline.

Suivez votre traitement conformément à la prescription médicale. Ne modifiez pas la dose à moins que votre médecin ne vous le recommande.

Votre médecin pourra éventuellement vous demander de porter une carte d'identification, un bracelet ou un collier indiquant que vous utilisez ce médicament.

#### Avant l'utilisation de ce médicament

Afin de décider du meilleur traitement vous concernant, votre médecin devra savoir:

- ▶ si vous avez déjà pris du GLICLAZIDE ou tout autre anti-diabétique et si vous avez manifesté une allergie ou toute autre intolérance à ce produit ou aux sulfamides, diurétiques thiazidiques inclus
- ▶ si vous souffrez d'autres maladies, en particulier d'affections rénales ou hépatiques
- ▶ si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez l'être, si vous allaitez au sein ou si vous en avez l'intention
- ▶ si vous suivez tout autre traitement, sur prescription médicale ou non.



### **Utilisation correcte de ce médicament**

Suivre attentivement le régime prescrit par votre médecin. Ceci constitue la partie la plus importante du contrôle de votre état de santé, et est nécessaire à la bonne efficacité du médicament.

La prise de GLICLAZIDE se fait au cours du repas, tous les jours à heure fixe, comme prescrit par le médecin. Ne pas augmenter ou réduire les doses prescrites. En cas d'oubli de votre dose, prenez-la le plus tôt possible. Cependant, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas celle que vous avez oubliée et reprenez le cours régulier des prises. Ne pas doubler les doses.

GLICLAZIDE est contre-indiqué (ne doit pas être pris) pendant la grossesse. La sécurité d'emploi de GLICLAZIDE chez les adolescents et les enfants n'a pas été établie.

GLICLAZIDE est prescrit pour votre problème spécifique et votre usage personnel seulement. Ne le donnez pas à d'autres personnes.

Comme tout médicament, à tenir hors de la portée des enfants.

### **Précautions d'emploi de ce médicament**

Votre médecin doit pouvoir suivre l'amélioration de votre état au cours de visites régulières, en particulier pendant les premières semaines de traitement. N'oubliez pas vos rendez-vous.

Effectuez les examens du taux de sucre dans le sang ou dans l'urine, comme prescrit par votre médecin. Ceci est un moyen pratique de vérifier si votre diabète est bien contrôlé et sera une alarme précoce s'il ne l'est pas.

Ne prenez aucun autre médicament, à moins qu'il ne soit prescrit ou permis par votre médecin. En cas d'assistance médicale, informez le médecin que vous êtes traité par GLICLAZIDE.

Évitez les boissons alcoolisées tant que vous n'en aurez pas parlé avec votre médecin. Certains patients absorbant de l'alcool pendant le traitement peuvent souffrir de douleurs d'estomac, de nausées, de vomissements, d'étourdissements, de maux de tête, de transpiration ou de rougeurs de la peau et du visage. De plus, l'alcool peut provoquer une chute du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).

Informez votre médecin de tout problème pouvant surgir au cours du traitement avec GLICLAZIDE et de tout médicament, prescrit ou non, que vous pourriez prendre.

## Effets secondaires de ce médicament

Les anti-diabétiques oraux peuvent produire des effets indésirables consécutifs à l'effet thérapeutique recherché.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés au cours des études cliniques ont été des hypoglycémies (trop faible taux de sucre dans le sang), et des désordres gastriques.

Vous devez savoir que les signes habituels traduisant un trop faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) sont les suivants: anxiété, somnolence, frissons, sueurs froides, confusion, refroidissement et pâleur de la peau, concentration difficile, faim excessive, rythme cardiaque accéléré, céphalées, nausées, nervosité, tremblements, démarche mal assurée, fatigue ou faiblesse inhabituelle. Si vous reconnaissez l'un de ces signes traduisant la diminution du taux de sucre dans le sang, absorbez immédiatement quelque chose de sucré et prévenez votre médecin sans attendre. Vous trouverez du sucré dans le jus d'orange, le sirop de maïs, le miel et les morceaux de sucre, (à dissoudre dans de l'eau).

De rares réactions allergiques peuvent se produire, consultez votre médecin.

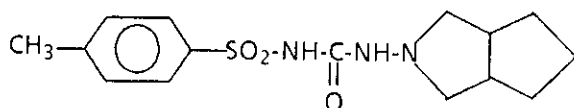
Toute information supplémentaire sur le GLICLAZIDE peut être obtenue auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

## INFORMATION PHARMACEUTIQUE

### 1) Principe actif

Marque de commerce: GLICLAZIDE

- Dénomination commune internationale: gliclazide
- Dénomination chimique:  
(aza-3 bicyclo [3,3,0] octyl-3)-1 (p-tolylsulfonyl)-3 urée.
- Structure chimique:



- Poids moléculaire: 323,42
- Description:

Forme physique: poudre cristalline blanche pratiquement inodore.

- Solubilité: ● pratiquement insoluble dans l'eau  
● assez soluble dans l'acétone et le chloroforme

Fonction acide pKa : 5,8

Coefficient de partage:

pH	% de Gliclazide en phase organique (eau/CHCl <sub>3</sub> )
0 à 7	pratiquement 100%
8,6	80%
9,0	55%
10,0	12%

Point de fusion : environ 168°

## 2) Composition

Formule unitaire

principe actif: 80 mg de gliclazide

excipient: lactose  
amidon de maïs  
amidon de maïs pré-gélatinisé  
stéarate de magnésium  
talc  
q.s. pour un comprimé terminé à 160,0 mg

## 3) Stabilité et recommandations pour le stockage

Aucune condition particulière.

## PHARMACOLOGIE

Voir revue publiée par Holmes, et coll (*Drugs* 1984).

### PHARMACOLOGIE CHEZ L'HOMME

#### 1. Pharmacocinétique et métabolisme

**Absorption:** le gliclazide est largement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. Après l'administration orale de 3 mg/kg de gliclazide chez quatre sujets sains, les niveaux du pic plasmatique (en moyenne 5,0 µg/mL) ont été atteints entre 4 et 6 heures. La demi-vie moyenne d'absorption chez l'homme est de 1,3 heures.

**Distribution:** Chez 4 sujets sains, le volume apparent moyen de distribution représentait 20 à 40% du poids corporel.

**Protéine fixatrice:** la méthode de la dialyse équilibrée a démontré que la majorité du produit est lié aux protéines. À une concentration plasmatique d'environ 8 µg/mL, 94,2% du produit était lié aux protéines et 5,8% était libre.

**Métabolisme:** après administration, bien que plus de 90% du gliclazide inchangé se retrouve dans le plasma, il est intensivement métabolisé, peu de produit inchangé (<1%) étant retrouvé dans les urines. Cinq métabolites principaux ont été retrouvés dans les urines, ce sont essentiellement des dérivés oxydés et hydroxylés subissant, en majorité, une glucuroconjugaison.

**Excrétion:** le gliclazide est essentiellement éliminé par les reins: 60 à 70% contre 10 à 20% par voie fécale.

**Demi-vie:** la demi-vie moyenne d'élimination est de 10,4 heures.

#### 2. Pharmacodynamie

L'action principale du gliclazide réside dans l'accroissement de la libération de l'insuline endogène. La fonction résiduelle des cellules béta est cependant nécessaire à cette action. Les études cliniques démontrent que les sulfamides hypoglycémiantes sont inefficaces chez les patients qui ont eu une pancréatectomie complète et chez les enfants atteints du diabète juvénile. Le mécanisme de l'action n'est pas totalement compris. Les sulfamides hypoglycémiantes incluant le gliclazide causent une dégranulation des cellules béta pancréatiques; ce phénomène est associé à une augmentation du taux de la sécrétion insulinaire.

Des effets extrapancréatiques des sulfamides hypoglycémiantes ont été reportés, et il se pourrait que certains de ses effets potentialisent les effets de l'insuline sécrétée. Ils comprennent une réduction dans la fixation hépatique de l'insuline endogène et

une augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques. Les sulfamides hypoglycémisants peuvent stimuler l'hyperplasie des cellules bêta.

Aux doses thérapeutiques normales, on a montré que le gliclazide réduisait l'adhésivité et l'agrégation plaquettaires chez l'homme. Quand ces dernières sont proches de la normale au moment de l'inclusion, on n'a observé aucune différence significative.

## PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

### 1. Pharmacocinétique et métabolisme

Ils ont été étudiés sur quatre espèces animales (singe, chien, lapin, rat) et chez l'homme avec administration unique ou répétée de gliclazide. Les principales caractéristiques sont portées dans le tableau ci-après.

CINÉTIQUES SANGUINES DU GLICLAZIDE (PO) CHEZ DIFFÉRENTES ESPÈCES (doses simples)

ESPÈCES	NOMBRE DE SUJETS DOSES	ABSORPTION T <sub>1/2</sub> (h)	PIC PLASMA-TIQUE (h)	VOLUME DE DISTRIBUTION (% du poids corporel)	DEMI-VIE PLASMATIQUE (h)
Homme	4 3 mg/kg	1,3 (1)	4-6 (1)	36,3 (1) -	10,4 (1) -
Singe	4 3 et 50 mg/kg	0,3 (1)	1-2 (1)	24,4 (1) 108 (4)	2,9 (1) 6,2 (4)
Chien beagle	3 3 et 50 mg/kg	0,7 (1)	2-6 (1)	21,3 (1) 22 (4)	10,7 (1) 9,9 (4)
Lapin	5 10 et 25 mg/kg	0,7 (2)	3 (2)	30,8 (2) 51,8 (3)	3,9 (2) 5,9 (3)
Rat	5 10 mg/kg	0,5 (2)	1 (2)	53,8 (2) -	2,5 (2) -

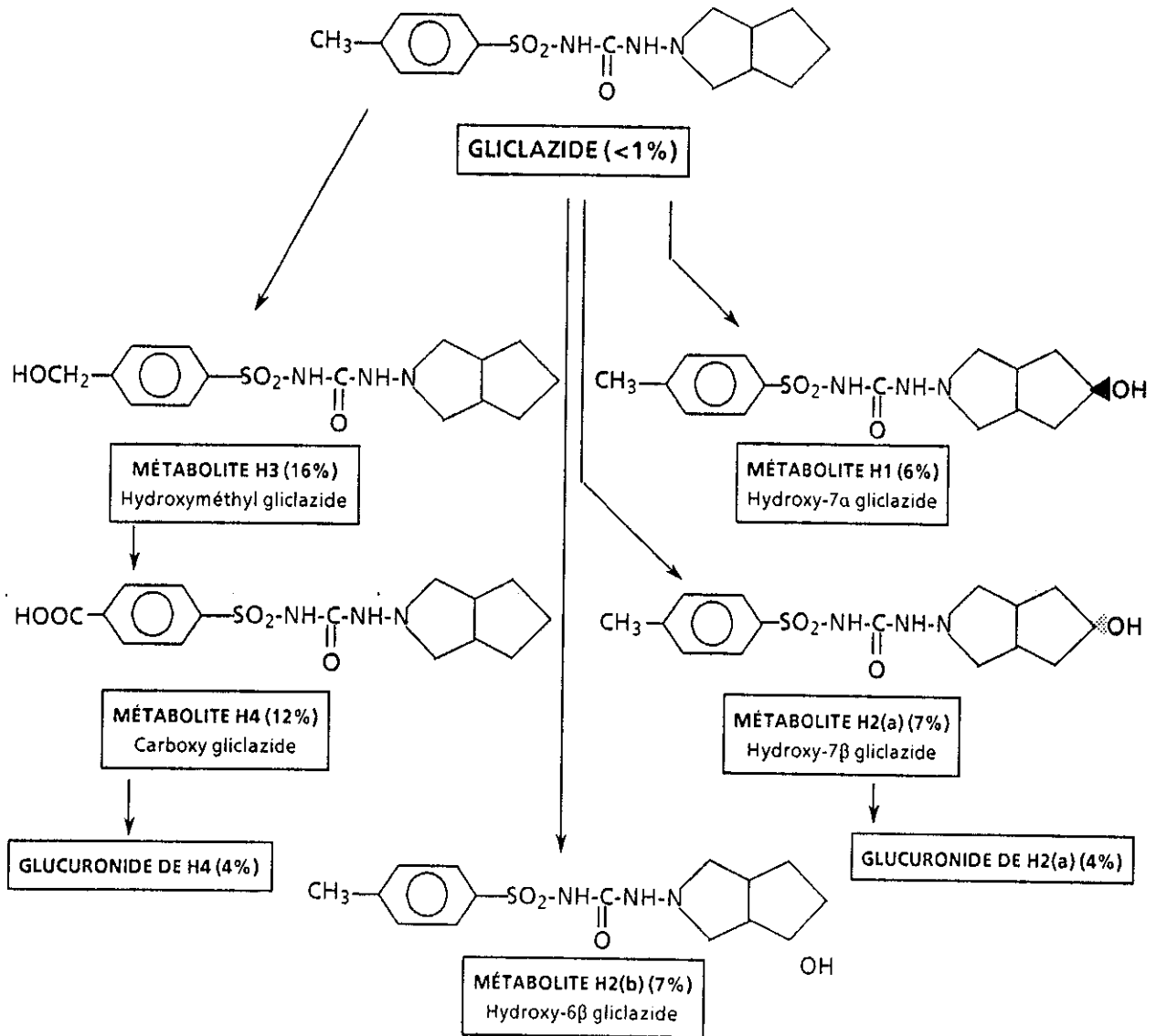
(1) = 3 mg/kg PO      (3) = 25 mg/kg PO  
(2) = 10 mg/kg PO    (4) = 50 mg/kg PO

Le gliclazide est rapidement absorbé chez toutes les espèces, avec apparition du pic plasmatique entre 1 et 6 heures. Plus de 90% du gliclazide est retrouvé sous forme inchangée dans le plasma. L'élimination du plasma est monophasique avec des variations inter-espèces concernant les demi-vies (2,5 heures chez le rat, 10,4 heures chez l'homme).

L'excrétion est similaire pour toutes les espèces avec 60 à 70% de la dose trouvée dans les urines et 10 à 20 % dans les matières fécales.

La drogue est intensivement métabolisée en au moins 5 métabolites et peu de produit inchangé est excrété dans les urines.

Les principales voies de métabolisme du gliclazide peuvent être représentées comme suit:



## 2. Activité hypoglycémiante

Le GLICLAZIDE présente un effet hypoglycémiant chez le rat, le lapin, le cobaye et le chien, se manifestant aussi bien par voie veineuse que par voie orale. L'intensité et la durée de ces effets sont liées aux doses administrées.

La comparaison des DE<sub>30</sub> montre que le gliclazide est 9 fois plus actif que le tolbutamide chez le lapin et 25 fois plus actif chez le rat. Le gliclazide présente également une durée d'action supérieure à celle du tolbutamide.

GLICLAZIDE stimule la sécrétion de l'insuline et rétablit, en particulier, le pic initial du pancréas isolé sous perfusion des rats diabétiques.

Le mécanisme de cette action insulinothrombotique est lié au transport du calcium dans la cellule du pancréas. Le gliclazide n'est pas impliqué dans la biosynthèse de l'insuline induite par le glucose mais il modifie la distribution du calcium dans les cellules pancréatiques isolées du rat.

Au niveau extrapancréatique, GLICLAZIDE potentialise l'action de l'insuline sur le transport intracellulaire du glucose, et influence son oxydation sur le modèle de l'adipocyte isolé, lorsque l'insuline est présente dans le milieu.

### 3. Propriétés hémovasculaires

GLICLAZIDE retarde le développement du thrombus mural, qui se forme chez le rat suite à une lésion électrique de l'endothélium vasculaire, et il accélère sa vitesse de désagrégation.

Chez le chien, GLICLAZIDE prévient au niveau rétinien la formation d'agrégats plaquettaires capillaires induits par l'ADP.

On peut expliquer ces propriétés par son action sur:

- 1) Le comportement plaquettaire: une réduction de l'adhésivité plaquettaire a été démontrée chez le lapin diabétique; une diminution de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou par le collagène a été démontrée chez le lapin;
- 2) L'équilibre de la prostaglandine: inhibition de la libération d'acide arachidonique, synthèse *in vitro* de la thromboxane et augmentation de la production de PGI<sub>2</sub>.
- 3) La fibrinolyse pariétale: augmentation de la libération de l'activateur du plasminogène (t.PA) pariétal. Cet activateur, d'origine endothéliale, agit sur la plasmine, enzyme qui dégrade la fibrine.

### 4. Autres actions

Le gliclazide est dépourvu d'action sur les systèmes nerveux central, nerveux autonome, respiratoire, gastro-intestinal et cardiovasculaire.

## TOXICOLOGIE

Voir revue publié par Holmes, et coll (*Drugs* 1984).

### 1. Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> est supérieure à 3 000 mg/kg chez la souris, le rat et le chien (soit 750 fois la dose thérapeutique) et à 2 000 mg/kg chez le cobaye (soit 500 fois la dose thérapeutique).

ESPÈCES	POIDS MOYEN (g)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR LOT	DL <sub>50</sub> mg/kg	
Souris CD-SPF	25	10 M 10 F	> 3 000	
Souris ICR-HAN	20	10 M 10 F	> 4 000	
Rat SD-SPF	250	10 M	3 733 { 5 200 2 679	
		10 F	3 407 { 5 467 2 123	
Rat CPY	110		> 4 000	
Cobaye tricolore	240	4 M	48 Heures	10 jours
			1 732 { 1 999 1 501	1 599 { 2 016 1 269
		4 F	2 244 { 2 509 1 944	2 068 { 2 553 1 675
Chien Beagle	7 kg	3 M 3 F	> 3 000	

Les symptômes observés sont essentiellement en rapport avec l'effet hypoglycémiant de la drogue.

## 2. Toxicité subchronique

- Dose maximale tolérée:

Chez le chien, cette dose est comprise entre 150 et 200 mg/kg, en administration quotidienne.

- Toxicité orale de quatre semaines chez le chien Beagle:

Des lots de quatre chiens Beagle (2M, 2F) reçoivent pendant 30 jours 0, 15, 30, 45 ou 90 mg/kg/jour.

À la dose de 90 mg/kg, deux animaux meurent par coma hypoglycémique prolongé, après deux semaines de traitement.

Tous les autres ont un comportement normal, exception faite d'une augmentation du poids du foie. Ils ne présentent aucune modification des données biologiques (excepté une baisse de la glycémie), hématologiques et histo-pathologiques.

- Toxicité orale de deux mois chez le cobaye:



Des lots de 10 cobayes (5M, 5F) ont reçu 6 jours sur 7 pendant deux mois 0, 25, 50, ou 100 mg/kg/jour.

Seuls les animaux mâles du groupe 50 mg/kg ont eu un retard de croissance pondérale.

Tous les autres ont eu des examens biologiques, hématologiques et anatomo-pathologiques normaux.

### 3. Toxicité chronique

- Étude de six mois chez le rat Sprague-Dawley:

Des lots de 20 rats (10M, 10F) de 300 g, reçoivent 6 jours sur 7 pendant six mois 0, 25, 100 ou 200 mg/kg/jour.

Sept décès sont survenus à la suite de problèmes techniques.

Tous les autres animaux ont eu un comportement et des examens hématologiques normaux. Sur le plan biochimique, l'urée sanguine a diminué de manière significative chez les rats mâles ainsi que la glycémie chez les mâles du groupe 100 mg/kg/jour.

À l'examen histologique, le poids du foie et des reins est augmenté chez les mâles sans lésion histologique.

Une étude de six mois sur le rat réalisée au Japon avec des doses plus élevées (50, 100, 200, 400 et 800 mg/kg) indique une sensibilité au produit qui pourrait être plus élevée chez la femelle: légères croissances des enzymes hépatique en même temps que légères baisses des numérations des érythrocytes, des valeurs de l'hématocrite et des concentrations en hémoglobine aux doses de 200 mg/kg et plus.

- Étude de six mois chez le chien Beagle:

Des lots de six chiens (3M, 3F) reçoivent chaque jour pendant six mois 15 ou 30 mg/kg de gliclazide ou 50 mg/kg de tolbutamide.

Sur le plan clinique:

- Trois décès (1 à 15 mg/kg, 2 à 30 mg/kg) dans le groupe gliclazide, à la suite de coma hypoglycémique.
- Une convulsion, quatre troubles digestifs sévères dans le groupe tolbutamide.
- L'évolution du poids et de la consommation alimentaire étaient comparables avec les deux drogues.

Sur le plan biologique:

- Baisse de la glycémie de 40% chez les animaux traités par gliclazide.
- Signes d'hépatotoxicité dans le groupe tolbutamide.

Sur le plan histologique:

- Augmentation du poids du foie dans les trois décès du groupe gliclazide. Augmentation du poids du foie et lésions d'hépatite toxique chez cinq animaux sur six du groupe tolbutamide.

- Toxicité orale de 12 mois chez le chien Beagle:

Des lots de huit chiens (4M, 4F) reçoivent pendant 12 mois 0, 12 ou 24 mg/kg/jour de gliclazide.

Quatre animaux par groupe sont sacrifiés au 90<sup>e</sup> jour.

- aucun décès;
- pas de modification du comportement, ni de l'évolution pondérale;
- baisse significative de la glycémie;
- fluctuation de certains paramètres (enzymes hépatiques, constituants lipidiques, créatinine);
- à l'autopsie: gonflement des parenchymes rénal et hépatique et à la dose la plus élevée, légère augmentation du poids de la thyroïde et légère diminution du poids de l'hypophyse.

- Toxicité orale 12 mois chez le singe rhésus

Des lots de huit singes rhésus (4M, 4F) reçoivent chaque jour pendant 12 mois 0, 20, 60 ou 180 mg/kg de gliclazide.

- aucune modification de l'évolution pondérale, ni de la consommation de nourriture n'ont été constatées;
- baisse significative de la glycémie;
- élévation irrégulière de certaines enzymes hépatiques chez quelques animaux;
- aucune anomalie à l'examen histologique.

## TÉRATOGENÈSE

Des études de tératogénèse ont été réalisées dans trois espèces: souris, rat et lapin.

- Chez la souris CD/SPF (groupes de 30 femelles), l'administration de gliclazide aux doses de 0, 50, 200 et 500 mg/kg/jour à partir de l'accouplement et pendant toute la gestation n'a pas modifié les taux de fécondation et d'avortement, et n'a eu aucun effet tératogène apparent.
- Chez le rat CFY-SPF (groupes de 20 femelles) l'administration de gliclazide aux doses de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation n'a donné aucun effet embryotoxique.
- Chez le rat SD/SPF (groupes de 60 femelles) l'administration de gliclazide aux doses de 0, 15, 30, 60, 120, 240 et 480 mg/kg/jour pendant toute la gestation n'a eu aucun effet sur la fécondation, la gestation, le nombre moyen de foetus ou l'incidence d'anomalies foetales. Le nombre de jeunes survivant après 48 heures est diminué dans les lots 15, 60, 120 et 480 mg/kg. Aucune autre anomalie n'est constatée.
- Chez le lapin commun (groupes de 15 femelles) l'administration de gliclazide aux doses de 0, 10, 25 et 50 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation n'a eu aucun effet sur le nombre de résorptions foetales, le pourcentage d'avortement ou le nombre moyen de foetus par portée.
- Chez le lapin néo-zélandais (groupes de 6 femelles) l'administration de gliclazide aux doses de 0, 50, 75, 100 et 200 mg/kg/jour pendant 13 jours suivis d'une période d'observation de 8 jours entraîne la maternotoxicité et l'embryotoxicité traduites par des lésions gastro-intestinales et rénales accompagnées d'anorexie et de perte de poids. Mais on n'observe aucun effet tératogène.

## FERTILITÉ ET REPRODUCTION

Chez le rat SD, des groupes de 40 femelles et de 20 mâles ont reçu respectivement pendant 8 et 70 jours avant l'accouplement et jusqu'au sevrage chez les femelles, et 15 jours après la mise bas chez le mâle, du gliclazide à la dose de 0, 10, 50 et 200 mg/kg/jour.

Il n'y a eu aucune modification de la fécondation, ni du taux d'avortement. Le taux de résorptions foetales, d'hémorragies placentaires et d'atrophies foetales n'est pas modifié. Les voies génitales des parents traités n'ont montré aucune anomalie imputable au traitement.

Aucun effet embryotoxique n'est observé sur les fœtus des femelles sacrifiées avant la mise bas.

Chez les femelles ayant mené leur gestation à terme, une diminution significative de la viabilité de la descendance est observée à 48 heures.

On ne relève aucune anomalie lors de l'étude de la fertilité et de la reproduction de la progéniture (première génération) des animaux traités.

### MUTAGÉNÈSE

Le potentiel mutagène du gliclazide a été recherché à l'aide de cinq tests de mutagénèse, soit:

- Deux tests de mutation génique (test d'Ames),
- Un test d'aberration chromosomique *in vitro* (test sur lymphocytes humains),
- Deux tests d'aberration chromosomique *in vivo* (test du micronoyau).

#### TESTS DE MUTATION GÉNIQUE

##### 1<sup>er</sup> test d'Ames

Au cours de ce test, le gliclazide a été utilisé en présence de cinq souches de *Salmonella typhimurium* (TA 1535/1537/1538/98/100) aux doses de 0, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 3, 5 et 8 mg/boîte de Petri, avec et sans activateurs métaboliques. Pour chaque souche, des témoins positifs ont été utilisés avec et sans activateurs métaboliques.

Le test qualitatif n'a montré aucun effet mutagène. Le test quantitatif aux doses de 0,005 mg jusqu'à 8 mg/boîte n'a entraîné aucune augmentation significative du nombre de révertants.

Ainsi selon les conditions expérimentales de ce test, aucun effet mutagène n'a pu être observé.

##### 2<sup>e</sup> test d'Ames

Ce test a été effectué sur sept souches de *Salmonella typhimurium* (TA 97/98/100/102/1535/1537/1538) aux doses de 0, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 3, 5 et 8 mg de gliclazide par boîte de Petri, en présence et en absence d'activateurs métaboliques. Pour chaque souche, des témoins positifs ont été utilisés avec et sans activateurs métaboliques.

Aucun effet mutagène n'a été observé au cours du test qualitatif. Aucune activité mutagène n'a pu être décelée selon les conditions décrites du test quantitatif.

### TEST D'ABERRATION CHROMOSOMIQUE *IN VITRO*

Par le test du lymphocyte humain, un éventuel potentiel clastogène du gliclazide sur lymphocytes actifs en culture a été étudié avec et sans activateurs métaboliques. Les doses maximum tolérées déterminées au cours du test de toxicité préliminaire étaient de 0,033 mg/mL avec activateurs métaboliques et de 0,1 mg/mL sans activateur métabolique.

Le gliclazide a été utilisé aux concentrations suivantes:

- 0, 0,003, 0,01 et 0,033 mg/mL avec activateurs métaboliques;
- 0, 0,01, 0,033 et 0,1 mg/mL sans activateur métabolique

Le cyclophosphamide (0,02 mg/mL) et la bléomycine (0,250 mg/mL) ont été utilisés comme contrôles positifs avec et sans activateurs métaboliques. Selon les conditions décrites du test, le gliclazide n'a montré aucune activité clastogène.

### TEST D'ABERRATION CHROMOSOMIQUE *IN VIVO*

#### *TEST DU MICRONOYAU*

##### **1er test**

L'essai a été réalisé sur trois lots de dix souris OF1: 1 témoin négatif, 1 gliclazide dose forte (2 g/kg x 2), 1 gliclazide dose faible (1 g/kg x 2) et un lot de cinq souris témoins positives recevant du cyclophosphamide (50 mg/kg x 2)

Il n'est survenu aucune variation significative du nombre des micronucléi érythrocytaires. Il n'est intervenu sous gliclazide aucune action mutagène détectable par le test du micronoyau.

##### **2<sup>e</sup> test**

Le test a été réalisé sur des souris Swiss EOPS soit:

- 24 souris pour le test de toxicologie préliminaire qui a permis de déterminer la dose maximum pouvant être administrée à 3 g/kg;
- 108 souris pour le test de toxicologie génétique de phase 1, étude de la relation effet/temps à la dose maximum pouvant être administrée (DMA) (sacrifice des animaux aux temps 24, 48, 72 heures);
- 60 souris pour le test de toxicologie génétique de phase 2, étude de la relation effet/dose au temps défini par la phase 1 (t = 24 h) aux doses suivantes 0, 750 (DMA/4), 1 500 (DMA/2), 3 000 mg/kg (DMA).

Le cyclophosphamide 50 mg/kg a été utilisé comme témoin positif.

Dans les conditions expérimentales de cet essai par voie orale chez la souris Swiss, le gliclazide s'avère dépourvu d'activité clastogène.

### ÉTUDES CARCINOGENÈS

Des études carcinogènes spécifiques n'ont pas été réalisées, les données de sécurité suivantes sont maintenant disponibles:

- GLICLAZIDE appartient à la classe chimique des phénylsulfonyles qui ne démontrent aucun potentiel mutagène ou carcinogène. Sa chaîne métabolique est en accord avec la chaîne métabolique générale de cette classe.
- GLICLAZIDE n'a été associé à aucune action mutagène dans les nombreuses études effectuées.
- Des études de toxicité à long terme ne révèlent aucune preuve d'action carcinogène.
- GLICLAZIDE a été étudié chez plusieurs milliers de patients lors d'essais cliniques et est vendu sur le marché depuis de nombreuses années dans le monde entier, plus particulièrement en Europe et au Japon. Il n'y a jamais eu le moindre doute quant à un effet carcinogène possible.

## RÉFÉRENCES

- 1 Baba S et coll:  
Double-blind randomized control study with gliclazide  
*Clin Eva* 1983; 11(1):51-94
- 2 Campbell DB, Adriaenssens PI, Hopkins YW, Gordon B, Williams JRB:  
Pharmacokinetics and metabolism of gliclazide. A review  
*Royal Soc Med Int Congr Symp* 1980; 20:71-82
- 3 Campbell DB, Forette B, Rolland A, Hopkins Y, Gordon BH:  
Gliclazide pharmacokinetics in the elderly  
*Excerpta Medica* 1982; 577:8
- 4 Chan TK, Ckan V, Teng CS, Yeung RTT:  
Progression of diabetic background retinopathy: the effect of gliclazide compared to glibenclamide and the relationship to haemobiological changes  
*Excerpta Medica* 1982; 577:7
- 5 Chan TK, Chan V, Teng CS, Yeung RTT:  
Effets du gliclazide et du glibenclamide sur les fonctions plaquettaires, la fibrinolyse et l'équilibre glycémique chez des diabétiques présentant une rétinopathie  
*Sem Hop Paris* 1982; 58(19):1197-1200
- 6 Chiasson JL, Bergman RN, Verdy M, Hamet P, De Lean A:  
Study on effect of gliclazide on secretion and action of insulin in normal and type II diabetic humans  
*Bull Int Diabete Fed* 1987; 32(1):9-11
- 7 Desnoyers P, Saint-Dizier D:  
The pharmacology of S 1702, a new highly effective oral antidiabetic drug with unusual properties  
*Arzneimittelforsch* 1972; 22:1691-1695
- 8 Duhault J, Lebon F:  
Protective activity of S 1702 on the microvascular system in normal and diabetic rats  
*Arzneimittelforsch* 1972; 22:1686-1690
- 9 Duhault J, Regnault F, Boulanger M, Tisserand F:  
Prevention of experimental obstructions in the retinal microcirculation  
*Ophthalmologica* 1975; 170:345-352
- 10 Futijani B, Maeda J, Tsuboi T et coll:  
Effect of gliclazide on prostaglandin I<sub>2</sub> formation in normal streptozotocin-induced diabetic animals  
*Jpn J Pharmacol* 1983; 33:965-970
- 11 Gamstedt A, Fagerberg SE:  
Long-term metabolic effects of gliclazide in NIDDM  
*FADL Publish* 1987; 16-19
- 12 Golay A, Broquet C, Chabot V, Studer S, Felber JP:  
Effets métaboliques du gliclazide chez le diabétique de type II. Étude par calorimétrie indirecte  
*Schweiz Med Wochenschr* 1984; 114(8):261-264
- 13 Harrower A:  
Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas  
*Curr Med Res Opin* 1985; 9:676-680

- 14 Hoich RI, Ng FM:  
Insulin-potentiating action of gliclazide (Diamicron)  
*Pharmacol Res Commun* 1986; **18**(5):419-430
- 15 Holmes B et coll:  
Gliclazide. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in diabetes mellitus  
*Drugs* 1984; **27**:301-327
- 16 Ings RMJ, Campbell B, Gordon BH, Beaufile M, Meyrier A, Jones R:  
The effect of renal disease on the pharmacokinetics of gliclazide in diabetic patients  
*Br J Clin Pharmacol* 1986; **21**(5):572-573
- 17 Jerums G et coll:  
Lack of effect of gliclazide on early diabetic nephropathy and retinopathy: a two-year controlled study  
*Diabetes Res Clin Pract* 1987; **3**:71-80
- 18 Kilo C, Dudley J, Kalb E:  
Evaluation of safety and efficacy of gliclazide in non-insulin-dependent diabetic patients  
*Bull Int Diabete Fed* 1987; **32**(1):27-29
- 19 Kosaka K et coll:  
Clinical comparative study on the therapeutic effects of oral hypoglycaemic agents in patients with diabetic retinopathy  
*J Jpn Diab Soc* 1983; **26**(5):531-540
- 20 Kuwashima J et coll:  
Inhibition by gliclazide of platelet adhesiveness and aggregation in the rabbit made diabetic by alloxan  
*Yakugaku Zasshi* 1979; **99**(1):50-64
- 21 Larkins R, Jerums G, Taft JL, Godfrey H, Smith IL, Martin TJ:  
Lack of effect of gliclazide on platelet aggregation in insulin-treated and non-insulin-treated diabetes: a two-year controlled study  
*Diabetes Res Clin Pract* 1988; **4**:81-87
- 22 Malaisse WJ, Couturier E, Valverde I:  
The insulinotropic action of gliclazide: possible mode of action  
*Royal Soc Med Int Congr Symp* 1980; **20**:37-42
- 23 Marchand D et coll:  
The hypoglycemic effect of a sulfonylurea (gliclazide) in moderate type II diabetes and glucose intolerance is not accompanied by changes in insulin action and insulin binding to erythrocytes  
*Molecular Physiology* 1983; **4**:83-93
- 24 Masbernard A, Portal A:  
Le vrai problème du diabète. Essai du gliclazide, molécule originale à propriétés métaboliques et vasculaires  
*Sem Hop Paris Ther* 1972; **48**(9):569-573
- 25 Matsuoka N et coll:  
Acute, subacute and chronic toxicity studies on gliclazide, a new sulfonylurea derivative  
*Jpn Pharmacol Ther* 1980; **8**(8):41-69



- 26 Quatraro A, Consoli G, Ceriello A, Giugliano D:  
Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: a one-year follow-up  
*Diabete Metab* 1986; 12:315-318
- 27 Regnault F:  
Gliclazide in the treatment of diabetic retinopathy  
*Adv Exp Med Biol* 1979; 119:443-448
- 28 Serradas P, Bailbe D, Portha B:  
Long-term gliclazide treatment improves the in-vitro glucose-induced insulin release in rats with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes induced by neonatal streptozotocin  
*Diabetologia* sept. 1989; sous presse
- 29 Shimizu M, Tsuboi J, Fujitani B et coll:  
Pharmacological studies on gliclazide. Effects of gliclazide on platelet aggregation, adhesion and blood coagulation  
*Pharmacometrics* 1976; 12(2):295-302
- 30 Tourniaire J, Orgiazzi J:  
Gliclazide and thyroid function, an experimental and clinical study  
*Royal Soc Med Int Congr Symp* 1980:151-155
- 31 Tsuboi T, Fujitani B, Maeda J et coll:  
Effect of gliclazide on prostaglandin and thromboxane synthesis in guinea pig platelets  
*Thromb Res* 1981; 21:103-110
- 32 Turner RC, Hoskerj P, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR:  
Similar reduction of first and second phase B-cell responses at three different glucose levels in type II diabetes, and the effect of gliclazide therapy  
*Metabolism* 1989; 38(5):107-110