

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr MYLAN-GLICLAZIDE
(comprimés de gliclazide, BP)**

Comprimés à 80 mg

**Hypoglycémiant sulfonylurée
Agent antidiabétique oral**

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Toronto (Ontario)
M8Z 2S6

Date de révision : 12 janvier 2017

N° de contrôle : 201111

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-GLICLAZIDE (comprimés de gliclazide, BP) Comprimés à 80 mg

Hypoglycémiant oral

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) est un agent hypoglycémiant de la famille des sulfonylurées.

L'action hypoglycémiante de MYLAN-GLICLAZIDE est liée à une amélioration de l'insulinosécrétion par les cellules bêta fonctionnelles du pancréas. Il potentialise l'effet insulinosécréteur, améliore la dynamique de sécrétion de l'insuline.

Les propriétés hémobiotiques du 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.

Le gliclazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et le pic plasmatique du gliclazide survient entre la 4^e et la 6^e 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 approximativement de 10,4 heures.

Après administration orale, le gliclazide plasmatique inchangé est fortement 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, 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 de l'exercice physique, ou quand l'insulinothérapie n'est pas appropriée.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue ou allergie au gliclazide, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à tout excipient de ce produit (pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section INFORMATION PHARMACEUTIQUE, COMPOSITION).
- Diabète sucré instable et/ ou insulino-dépendant, particulièrement les cas de diabète juvénile, d'acidocétose diabétique, de pré-coma et coma diabétiques.
- Dans des conditions de stress telles qu'une infection grave, un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
- En présence d'insuffisance hépatique grave.
- En présence d'insuffisance rénale grave.
- Traitement par le miconazole (voie systémique ou gel buccal) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Grossesse et allaitement (voir PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).

MISES EN GARDE

L'utilisation de MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) ne prévient pas l'apparition de l'ensemble des complications propres au diabète sucré.

L'utilisation de MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) doit être considérée comme un traitement qu'il faut associer à un régime diététique approprié, et non pas comme un substitut de régime.

L'efficacité du gliclazide pour abaisser la glycémie au niveau souhaité s'atténue au cours du temps chez de nombreux patients : cela peut être dû à une aggravation du diabète ou à une diminution de la réponse au traitement. Si l'on observe une perte du contrôle adéquat de la réponse hypoglycémique à MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide), le traitement doit être arrêté.

PRÉCAUTIONS

Sélection et surveillance des patients

Une sélection attentive des patients est importante. Il est impératif de porter une attention rigoureuse au régime alimentaire, d'ajuster la posologie avec soin, de veiller à l'éducation du patient sur les réactions hypoglycémiques, leur détection, le moyen de les corriger et de les contrôler, et de prévoir un suivi médical approfondi régulier.

Puisque les effets des agents hypoglycémisants oraux sur les changements vasculaires et les autres séquelles à long terme du diabète de type II ne sont pas complètement connus, les patients qui reçoivent de tels médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler toute complication à court et à long terme. Une évaluation périodique de l'état cardiovasculaire, ophtalmique, rénal et hépatique est conseillée.

Chez les patients équilibrés par le gliclazide, une perte du contrôle de la glycémie peut se produire en cas de maladie aiguë intercurrente, dans des situations de stress telles qu'un

traumatisme ou une intervention chirurgicale, ou en cas d'utilisation concomitante d'herbes médicinales telles que les préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou avec tout autre traitement pouvant interagir avec le métabolisme du gliclazide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et Interactions médicament-herbe médicinale). Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) et l'administration d'insuline doivent être envisagés.

Hématologique

Le traitement par des sulfonyles chez les patients présentant un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD), peut provoquer une anémie hémolytique. Puis que le gliclazide fait partie de la classe des sulfonyles, la prudence est de mise lors de son administration à des patients présentant un déficit en G-6-PD, et un traitement de substitution par un agent d'une autre classe doit être envisagé.

Hépatique/ Biliaire/Pancréatique

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonyles, y compris le gliclazide, peuvent être ralentis chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. On a observé des cas isolés d'insuffisance hépatique avec cholestase et ictère, et d'hépatites, qui peuvent régresser à l'arrêt du traitement ou entraîner une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. On doit interrompre le traitement en présence d'ictère cholestatique. Par conséquent, MYLAN-GLICLAZIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Rénal

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonyles, y compris le gliclazide, peuvent être ralentis chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Si une hypoglycémie survient chez ces patients, elle peut être prolongée et une prise en charge appropriée doit être instituée. Par conséquent, le gliclazide est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux graves (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Considérations périopératoires

Chez les patients stabilisés par le gliclazide, une perte du contrôle de la glycémie peut se produire en cas de maladie aiguë intercurrente ou dans des situations de stress telles qu'un traumatisme ou une intervention chirurgicale. Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par MYLAN-GLICLAZIDE et l'administration d'insuline doivent être envisagés.

Réactions hypoglycémiques

Comme avec les autres sulfonyles, des symptômes d'hypoglycémie incluant étourdissements, manque d'énergie, somnolence, maux de tête et transpiration ont été observés. Des cas de faiblesse, nervosité, tremblement et paresthésie ont également été rapportés. Toutes les sulfonyles peuvent entraîner une hypoglycémie sévère. Les sujets

particulièrement à risque sont les personnes âgées, les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, ceux qui sont affaiblis ou souffrant de malnutrition et les patients souffrant d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire. Une hypoglycémie se produit plus vraisemblablement lorsque l'apport calorique est inadéquat ou après un effort important ou prolongé. Certains épisodes peuvent être sévères et prolongés. Une hospitalisation peut s'avérer nécessaire et un apport de glucose doit être éventuellement poursuivi pendant plusieurs jours. Une hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez les patients âgés et chez les patients traités par des bêtabloquants.

Les autres symptômes possibles d'hypoglycémie sont : faim intense, lassitude, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, parésie, troubles sensoriels, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance, pouvant mener au coma et à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénargiques peuvent être observés : peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Les symptômes hypoglycémiques disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec d'autres sulfonylurées montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peut s'imposer.

Le traitement par le gliclazide peut avoir des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou d'utilisation de machines, spécialement en début de traitement.

D'autres facteurs favorisant le risque d'hypoglycémie sont : surdosage de gliclazide, certains troubles endocriniens (troubles thyroïdiens, insuffisance hypophysaire et surrénale) ainsi que le sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, une maladie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, insuffisance de la carotide sévère, maladie vasculaire diffuse) et l'administration concomitante de certains médicaments (voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).

Dysglycémie

Les antibiotiques appartenant à la classe des fluoroquinolones doivent être utilisés avec prudence chez les patients recevant Mylan-Gliclazide MR. Des cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques, généralement âgés, recevant un traitement concomitant par un antibiotique appartenant à la classe des fluoroquinolones. Une surveillance attentive de la glycémie est recommandée chez les patients prenant Mylan-Gliclazide MR et une fluoroquinolone de façon concomitante. (voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES).

Peau

Des réactions cutanées et des réactions d'hypersensibilité graves incluant éruption, prurit, urticaire, angio-oedème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique) et éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées.

Populations particulières

Femmes enceintes

Le gliclazide est contre-indiqué durant la grossesse. L'utilisation de l'insuline est recommandée durant la grossesse chez les femmes diabétiques (voir CONTRE-INDICATIONS).

Le diabète (gestationnel ou non), lorsqu'il n'est pas équilibré, est associé à une plus grande incidence de malformations congénitales et de la mortalité périnatale. Le contrôle de la glycémie doit être optimal au moment de la conception afin de réduire le risque de malformations congénitales.

Femmes qui allaitent

Gliclazide est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Certaines sulfonylurées sont sécrétées dans le lait maternel, bien que cette possibilité ne soit pas connue pour le gliclazide. Dans la mesure où la possibilité d'hypoglycémie chez l'enfant allaité est une éventualité, le produit est contre-indiqué chez la femme qui allaite (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie Usage

L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-GLICLAZIDE chez les enfants n'ont pas été établies. L'utilisation de

Gériatrie

L'efficacité et l'innocuité de gliclazide, prescrit selon le même schéma posologique chez les sujets de plus de 65 ans, ont été confirmées au cours d'essais cliniques.

Une hypoglycémie sévère peut être causée par tout médicament apparenté aux sulfonylurées. Les personnes âgées sont particulièrement à risque.

Surveillance et essais de laboratoire

La mesure du taux d'hémoglobine glyquée (ou de la glycémie à jeun) est recommandée pour évaluer le contrôle glycémique. Une autosurveillance de la glycémie est également recommandée.

L'équilibre glycémique d'un patient traité par MYLAN-GLICLAZIDE peut être modifié en cas de survenue des événements suivants : fièvre, infection, intervention chirurgicale ou utilisation concomitante de préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*). Le

suivi à intervalles réguliers de ces patients est requis. Dans certains cas, il peut être nécessaire de recourir à l'insuline.

La fonction hépatique doit être évaluée avant d'initier le traitement et à intervalles réguliers chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la fonction rénale doit être évaluée périodiquement. Le taux de glucose sanguin et le taux d'hémoglobine glyquée doivent être régulièrement contrôlés chez tous les patients.

Chez les patients âgés (souffrant de malnutrition, avec une insuffisance hépatique, rénale ou surrénale) un suivi à intervalles réguliers sera requis ainsi que des soins spécifiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

En raison d'une interaction médicamenteuse, l'hypoglycémie peut être accentuée lorsqu'une sulfonylurée est utilisée en même temps que certains agents tels que: sulfamides à action prolongée, agents tuberculostatiques, clarithromycine, phénylbutazone, clofibrate, inhibiteurs de la monoamine oxydase, les dérivés de la coumarine, salicylés, AINS, probénécide, bêtabloquants, miconazole (voir CONTRE-INDICATIONS), agents antifongiques de type azole (préparations orales et parentérales), antagonistes des récepteurs H₂, disopyramide et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De plus, bien que non indiqué en association avec d'autres agents antidiabétiques, l'hypoglycémie est majorée lorsque gliclazide est administré en concomitance avec d'autres agents antidiabétiques.

Certains médicaments ont tendance à provoquer une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces médicaments, on compte les diurétiques (thiazides, furosémide), les corticostéroïdes et le tetracosactide, le danazol, la chlorpromazine, la ritodrine/le salbutamol/la terbutaline (voie IV), les contraceptifs oraux (œstroprogestatifs) et l'acide nicotinique administré à des doses pharmacologiques.

Les barbituriques doivent être utilisés avec précaution chez les patients qui reçoivent un agent hypoglycémiant oral car ils peuvent diminuer l'effet hypoglycémiant.

L'utilisation concomitante de fluoroquinolones et de MYLAN-GLICLAZIDE peut provoquer une hypoglycémie et une hyperglycémie. Les patients âgés peuvent être plus sensibles à cette interaction. En cas d'utilisation concomitante de MYLAN-GLICLAZIDE et d'une fluoroquinolone, le patient doit être averti de ce risque et l'importance de la surveillance de la glycémie doit être soulignée.

L'association avec des traitements anticoagulants (warfarine et autres) doit être prise en compte, parce que les sulfonylurées peuvent entraîner une majoration de l'effet anticoagulant pendant le traitement concomitant. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.

Le traitement aux sulfonylurées peut amener une intolérance à l'alcool (réaction du type disulfirame: rougeur, sensation de chaleur, étourdissement, nausée et occasionnellement

tachycardie). L'abstinence empêchera cette réaction de se produire. L'alcool augmente le risque d'hypoglycémie (inhibition des réactions de compensation), pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Évitez la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis

Des interactions pharmacodynamiques entre le gliclazide et les préparations à base millepertuis peuvent exister et entraîner une hyperglycémie ou une perte du contrôle glycémique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours d'études réalisées avec le 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.

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables du médicament les plus souvent signalés au cours des études de longue durée et après la commercialisation sont l'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS) et les troubles gastro-intestinaux (incluant douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation).

Hypoglycémie (voir PRÉCAUTIONS)

Asthénie, nervosité, tremblements et paresthésie ont été observés. Une hypoglycémie sévère imitant les troubles aigus du SNC peut se produire. Une insuffisance hépatique et/ou rénale, la malnutrition, la débilité, l'âge avancé, l'alcoolisme, une insuffisance surrénale ou hypophysaire peuvent constituer des facteurs de prédisposition.

Réactions gastro-intestinales

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

Réactions hépatobiliaires

De rares cas d'augmentation du taux des enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatases alcalines), d'insuffisance hépatique avec cholestase et jaunisse voire d'hépatite ont été observés avec d'autres sulfonylurées et qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. Des cas de jaunisse ont rarement été observés. Arrêter le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique.

Réactions dermatologiques

Des réactions allergiques telle que prurit, érythème, urticaire, éruption morbilliforme ou maculopapulaire ont été observées. Ces réactions peuvent persister 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 toutes les sulfonylurées, on a observé quelques cas exceptionnels de leucopénie, d'érythrocytopénie, d'agranulocytose, de thrombocytopénie, d'anémie hémolytique, de pancytopénie et de vasculite allergique.

Réactions métaboliques

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

Réactions cardiovasculaires

On a signalé des cas d'artérite, d'insuffisance cardiaque, de trouble vasculaire cérébral, de trouble coronaire, d'épistaxis, d'hypotension, d'infarctus du myocarde, d'œdème touchant les jambes, de palpitations, de tachycardie, de thrombophlébite et de trouble veineux.

Réactions endocrines

Une diminution du recaptage 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.

Examens de laboratoire

Le profil des valeurs anormales de laboratoire observé sous gliclazide est similaire à celui observé avec d'autres sulfonylurées. Des élévations occasionnelles légères à modérées de la SGOT, 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 pas imputées au médicament.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après la commercialisation

Depuis la commercialisation du gliclazide, l'effet indésirable le plus souvent survenu est l'hypoglycémie.

Les effets indésirables les plus graves rapportés avec le gliclazide sont les suivants : coma hypoglycémique, pancytopénie, thrombocytopénie, hépatite, jaunisse cholestatique, pyrexie, et réactions de la peau (prurit et éruptions cutanées).

Des troubles gastro-intestinaux incluant douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation ont été rapportés.

Des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés, éruption, prurit, urticaire, angio-oedème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (telles que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique) et des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés.

Les effets indésirables suivants ont également été observés avec gliclazide: cas d'érythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de vasculite allergique, d'hyponatrémie et d'augmentation du taux des enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatases alcalines); cas isolés d'insuffisance hépatique avec cholestase et ictère, lesquels peuvent régresser à l'arrêt du traitement ou entraîner une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. On doit interrompre le traitement en présence d'ictère cholestatique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé de médicament, veuillez communiquer sans tarder avec votre centre antipoison régional.

Symptômes

Le surdosage avec les sulfonyles peut provoquer une hypoglycémie; cependant, il faut noter que la dose à l'origine de cette hypoglycémie varie grandement et peut se trouver dans la marge thérapeutique acceptée chez les individus sensibles.

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

Cependant, les symptômes de l'hypoglycémie ne sont pas nécessairement aussi typiques que ceux décrits ci-dessus et les sulfonyles peuvent être à l'origine de l'apparition insidieuse des symptômes imitant une insuffisance cérébro-vasculaire.

Traitement

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

Certaines hypoglycémies induites par les sulfonyles peuvent être réfractaires au traitement et sujettes à une rechute, particulièrement chez les patients âgés ou souffrant de malnutrition. Des perfusions continues de dextrose pendant plusieurs heures ou plusieurs jours se sont avérées nécessaires.

Une surveillance stricte doit être poursuivie par le médecin jusqu'à ce que le patient soit hors de danger.

Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide de 50 mL d'une solution glucosée concentrée (20 à 30%), suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (à 10%) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 1 g/L. Une surveillance étroite du patient sera instaurée et renforcée, au besoin, selon le jugement du médecin, en fonction de l'état du patient.

Du fait de la forte liaison du gliclazide aux protéines, une dialyse n'apporte aucun bénéfice aux patients.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On devra déterminer, pour chaque cas, la dose appropriée de MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) sur la base de contrôles fréquents de la glycémie pendant les phases d'ajustement et d'entretien.

La posologie quotidienne recommandée de MYLAN-GLICLAZIDE (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. MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) devrait être pris préférentiellement au moment du repas.

La dose d'attaque de MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) est de 2 comprimés par jour (160 mg), repartis en deux prises d'un comprimé aux repas du midi et du soir. La dose quotidienne maximale ne devrait pas excéder 320 mg.

Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique (voir PRÉCAUTIONS, Réactions hypoglycémiques).

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 du médicament à l'équilibre glycémique 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 ne doit pas être repris. Chez certains diabétiques, l'administration du médicament à court terme peut s'avérer suffisante durant les périodes de perte transitoire de l'équilibre glycémique.

Patients recevant de l'insuline

Les patients atteints d'un diabète de la maturité sans acidocétose ou antécédent de décompensation métabolique, et dont les besoins en insuline sont inférieurs à 40 unités par jour, peuvent être traités par MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) après l'arrêt de l'insuline. Si l'on envisage de remplacer, chez ce type de patient, l'insuline par MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide), interrompre l'insuline pendant 2 à 3 jours pour déterminer si un traitement autre que le régime et l'exercice physique est nécessaire. Pendant cette période sans insuline, il faut analyser les urines du patient au moins trois fois par jour pour contrôler la présence éventuelle de glucose et de corps cétoniques et surveiller attentivement les résultats. L'apparition d'une cétonurie importante accompagnée de glycosurie dans les 12 à 24 heures après l'interruption de l'insuline, suggère fortement que le patient est sujet à la cétose et qu'il ne faut pas remplacer l'insuline par une sulfonylurée.

PRÉSENTATION

MYLAN-GLICLAZIDE (gliclazide) est présenté sous forme de comprimé blanc, rond et plat avec bordures biseautés de 80 mg portant l'inscription « GZ » sur « 80 » sur une face et une ligne de cassure (quatre quarts) sur l'autre face.

MYLAN-GLICLAZIDE est disponible en paquets de plaquettes alvéolées contenant 60 comprimés et en flacons de PEHD blanc opaque de 100 et 500 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

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

MYLAN-GLICLAZIDE est délivré sur prescription médicale seulement.

MYLAN-GLICLAZIDE est un médicament utilisé pour traiter le patient adulte ayant un diabète de type 2, en association au régime alimentaire approprié, à l'exercice physique et à la perte de poids.

MYLAN-GLICLAZIDE appartient à la famille des médicaments hypoglycémiants (antidiabétiques) et plus précisément à une classe de médicaments appelée sulfonylurées. Il aide à la sécrétion de l'insuline dans le corps.

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.

Avant l'utilisation de ce médicament

MYLAN-GLICLAZIDE peut engendrer une baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Vous devez demander à votre médecin, pharmacien ou personne-ressource sur le diabète quels sont les symptômes de faibles taux sanguins de sucre et savoir ce que vous devez faire si ces symptômes se manifestent. Vous devez également faire des tests sanguins, tels que recommandés par votre médecin.

Avant de prendre MYLAN-GLICLAZIDE vous devez parler avec votre médecin ou pharmacien si :

- vous souffrez ou avez souffert d'une maladie du foie
- vous souffrez ou avez souffert d'une maladie des reins
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse
- vous allaitez
- vous êtes atteint d'une maladie du sang appelée anémie hémolytique enzymoprive (déficit en G-6-PD).

MYLAN-GLICLAZIDE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La vigilance et le temps de réaction peuvent être diminués par un taux de sucre sanguin trop faible (hypoglycémie), surtout au début du traitement. Cela peut altérer votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

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 au bon fonctionnement du médicament.

La prise de MYLAN-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.

MYLAN-GLICLAZIDE est contre-indiqué (ne doit pas être pris) dans les cas suivants :

- Une allergie ou une hypersensibilité au gliclazide, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des ingrédients de ce produit.
- Un diabète sucré instable ou insulino-dépendant (diabète type I), particulièrement en cas de diabète juvénile, diabète acidocétosique, pré-coma et coma diabétiques.
- Des conditions de stress telles qu'une infection grave, un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
- Une insuffisance hépatique grave.
- Une insuffisance rénale grave.
- Le traitement par le miconazole
- Grossesse ou allaitement.

L'innocuité de MYLAN-GLICLAZIDE chez les adolescents et les enfants n'a pas été établie.

MYLAN-GLICLAZIDE vous 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 MYLAN-GLICLAZIDE.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec MYLAN-GLICLAZIDE sont :

Autres agents antidiabétiques, sulfamides à action prolongée, agents tuberculostatiques, clarithromycine, AINS, fibrates, inhibiteurs de la monoamine oxydase, salicylés, probénécide, bêtabloquants, agents antifongiques de type azole (en préparations orales et parentérales), antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, anticoagulants, barbituriques et fluoroquinolones. Certains médicaments ont tendance à provoquer de l'hyperglycémie et peuvent mener à une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces médicaments, on compte les diurétiques (thiazides, furosémide), les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux (œstroprogestatifs), la chlorpromazine, la ritodrine, le salbutamol, la terbutaline, le danazol et l'acide nicotinique administré à des doses pharmacologiques. Des taux faibles et élevés de sucre dans le sang peuvent apparaître lorsque Mylan-Gliclazide MR est pris en même temps qu'un antibiotique appartenant à la classe des fluoroquinolones, en particulier si vous êtes âgés. Si vous prenez ces médicaments en même temps, votre médecin doit vous rappeler l'importance d'une surveillance attentive de la glycémie.

Les plantes médicinales qui sont susceptibles d'interagir avec MYLAN-GLICLAZIDE:

- Les préparations à base de millepertuis ont tendance à provoquer une glycémie élevée et peuvent entraîner une perte du contrôle glycémique.

Réactions cutanées graves (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : démangeaison/éruption cutanée rougeâtre avec formation de cloques et la peau qui pèle au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, souvent accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires. Vous pouvez uriner moins ou avoir l'urine foncée, un jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous soupçonnez l'une de ces réactions, cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Évitez les boissons alcoolisées ou les médicaments contenant de l'alcool alors que vous prenez MYLAN-GLICLAZIDE, car cela peut provoquer une chute du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).

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

Effets secondaires de ce médicament

Les antidiabétiques oraux peuvent produire des effets indésirables consécutifs à l'effet thérapeutique recherché.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés au cours des études cliniques avec le gliclazide ont été des hypoglycémies (trop faible taux de sucre dans le sang), et une indigestion ou 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, maux de tête, 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 contenant du sucre et prévenez votre médecin sans attendre. Vous trouverez du sucre dans le jus d'orange, le sirop de maïs, le miel ou les morceaux de sucre (à dissoudre dans l'eau).

De plus, certains effets secondaires ou symptômes graves, quoique peu fréquents, peuvent survenir. Vous devriez cesser de prendre le médicament et consulter votre médecin dans tous les cas suivants : fièvre avec frissons ou mal de gorge inexplicables; jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées ou selles pâles (p. ex. jaunisse), qui, dans la plupart des cas, se résorbent après l'arrêt du traitement, mais qui pourraient, dans certains cas isolés, entraîner une insuffisance hépatique pouvant être mortelle; éruption cutanée, rougeurs, démangeaisons ou urticaire; œdème, enflure des jambes ou gain de poids inattendu; douleur ou serrement thoracique et/ou essoufflement.

Dans de très rares cas, les manifestations suivantes ont été signalées : anomalies hématologiques accompagnées de mal de gorge, de fièvre, d'ulcères buccaux, de saignements inhabituels ou d'ecchymoses, d'un faible taux de globules rouges (anémie); une inflammation allergique des vaisseaux sanguins (vasculite); un faible taux de sodium dans le sang accompagné de symptômes de fatigue, de faiblesse et de confusion (hyponatrémie); une enflure rapide des tissus comme les paupières, le visage, la bouche, la langue ou la gorge pouvant provoquer une difficulté à respirer (œdème de Quincke); une éruption généralisée de cloques ou une desquamation de la peau. Réactions cutanées graves (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : démangeaison/éruption cutanée rougeâtre avec formation de cloques et la peau qui pèle au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, souvent accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires. Vous pouvez uriner moins ou avoir l'urine foncée, un jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous soupçonnez l'une de ces réactions, cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada

Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

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

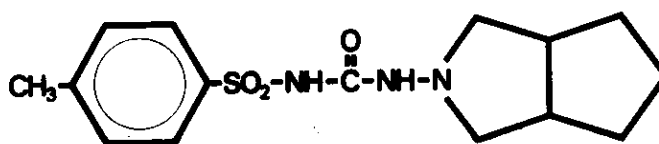
INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Gliclazide

Nom chimique : (aza-3 bicyclo [3,3,0] octyl-3)- 1 (p-tolylsulfonyl)-3 urée

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{15}H_{21}N_3O_3S$

Poids moléculaire : 323,41 g/mol

Description : Le gliclazide est une poudre blanche cristalline sans odeur.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau, librement soluble dans le chlorure de méthylène, modérément soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'éthanol (96 %)

PKa : 5,8

Point de fusion : 165 à 170°C

Composition

Ingrédients non médicinaux : Lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique et talc.

Stabilité et recommandations pour l'entreposage

Conserver à température ambiante, entre 15 et 30°C.

PHARMACOLOGIE

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

PHARMACOLOGIE CHEZ L'HOMME

1. Pharmacocinétique et métabolisme

ÉTUDES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée dans le but de comparer le taux et l'étendue d'absorption de MYLAN-GLICLAZIDE en comprimés de 80 mg et des comprimés de 80 mg du produit de référence canadien, Diamicon® (Servier Canada Inc.). Il s'agissait d'une étude de biodisponibilité à dose unique en trois périodes, portant sur les comprimés de 80 mg de gliclazide auprès d'hommes volontaires en santé et à jeun. Les données pharmacocinétiques calculées pour MYLAN-GLICLAZIDE et Diamicon® (Servier Canada Inc.) sont présentées ci-dessous :

Gliclazide (1 x 80 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance de 90 %
	Mylan-Gliclazide (A)	**Diamicon® (B)		
ASC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	45593,94 49356,82 (40,18)	43682,30 46356,29 (39,77)	104,38	98,16 - 110,98
ASC ₁ (ng.h/mL)	52445,70 58551,52 (50,09)	50297,43 55376,2 (49,17)	104,27	96,8 - 113,32
C _{max} (ng/mL)	2607,34 2703,58 (25,96)	3065,36 3226,45 (32,55)	85,06	73,10 - 98,97
T _{max} (h)*	8,75 (29,71)	8,17 (33,78)	--	--
T _{1/2} (h)*	14,86 (32,70)	14,89 (42,38)	--	--
K _{el} (h ⁻¹)*	0,050 (26,0)	0,053 (35,85)	--	--

* Ces valeurs sont des moyennes arithmétiques (CV %.)

**Diamicon® (gliclazide) en comprimés de 80 mg (Servier Canada Inc.) a été acheté au Canada

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 heure.

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 fortement 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 urines: 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 bêta est cependant nécessaire à cette action. Les études cliniques démontrent que les sulfonylurées sont inefficaces chez les patients qui ont eu une pancréatectomie complète et chez les enfants atteints de diabète juvénile. Le mécanisme de l'action n'est pas totalement compris. Les sulfonylurées incluant le gliclazide entraînent une dégranulation des cellules bêta pancréatiques; ce phénomène est associé à une augmentation du taux de la sécrétion insulinaire.

Des effets extrapancréatiques des sulfonylurées ont été rapportés, et certaines pourraient potentialiser les effets de l'insuline sécrétée. Ces effets comprennent une réduction dans la fixation hépatique de l'insuline endogène et une augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques. Les sulfonylurées peuvent stimuler l'hyperplasie des cellules bêta.

Aux doses thérapeutiques normales, on a montré que le gliclazide réduisait l'adhésivité et l'agrégation plaquettaire 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

Ceci a été étudié avec quatre espèces animales différentes (singe, chien, lapin et rat) et chez l'homme après administration orale de doses uniques ou répétées de gliclazide. Les principales caractéristiques sont indiquées dans le tableau ci-après.

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

ESPÈCES	NOMBRE DE SUJETS DOSES	ABSORPTION T 1/2 (h)	PIC PLASMATIQUE (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

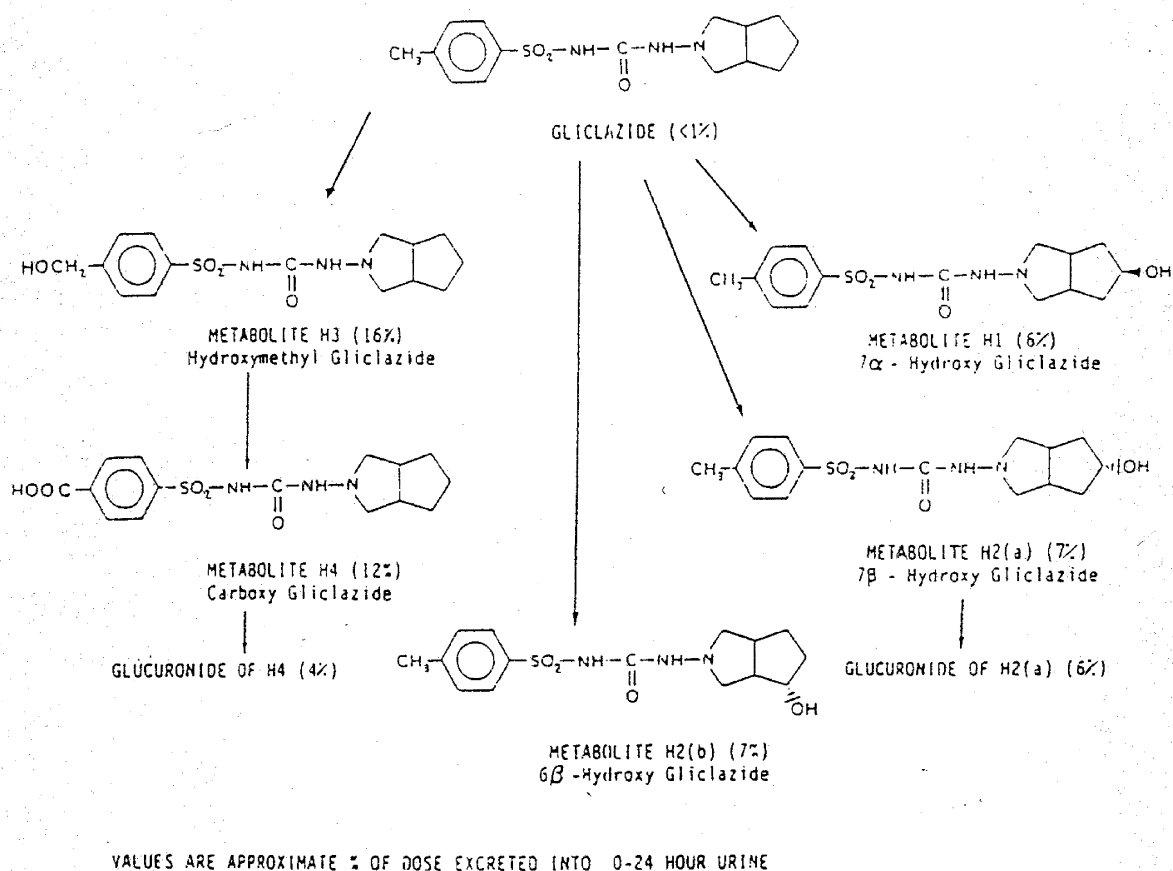
(4) = 50 mg/kg PO

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.

Le médicament est intensivement métabolisé 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 30 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.

Le 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 insulinothrique 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, le 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

Le 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, le 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 des prostaglandines : inhibition de la libération d'acide arachidonique, synthèse *in vitro* de la thromboxane et augmentation de la production de PGI₂.
- 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 le système nerveux central, nerveux autonome, respiratoire, gastro-intestinal et cardiovasculaire.

TOXICOLOGIE

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

1. Toxicité aiguë

ESPÈCES	POIDS MOYEN (g)	NOMBRE D'ANIMAUX PAR LOT	DL ₅₀ (mg/kg)		
Souris CD-SPF	25 g	10 M 10 F	> 3 000		
Souris ICR-HAN	20 g	10 M 10 F	> 4 000		
Rat SD-SPF	250 g	10 M	3733	5200 2679	
		10 F	3407	5467 2123	
Rat CPY	110 g	6 M 6 F	> 4 000		
Cobaye tricolore	240 g		48 heures	10 jours	
		4 M	1732	1999 1501	1599 2016 1269
		4 F	2244	2509 1944	2068 2553 1675
Chien Beagle	7 kg	3 M 3 F	> 3000		

La DL₅₀ 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).

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) ont reçu pendant 30 jours 0, 15, 30, 45 ou 90 mg/kg/jour.

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

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

- 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 anatomopathologiques normaux.

3. Toxicité chronique

- Étude de 6 mois chez le rat Sprague-Dawley :

Des lots de 20 rats (10M, 10F) de 300 g, reçoivent 6 jours sur 7 pendant 6 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 avaient augmenté chez les mâles, sans lésion histologique.

Une étude de 6 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 hépatiques 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 6 mois chez le chien Beagle:

Des lots de 6 chiens (3M, 3F) ont reçu, chaque jour pendant 6 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 8 chiens (4M, 4F) ont reçu pendant 12 mois 0, 12 ou 24 mg/kg/jour de gliclazide.

Quatre animaux par groupe ont été sacrifiés au 90^e 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 8 singes rhésus (4M, 4F) ont reçu, 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^e au 15^e 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, 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 fœtus ou l'incidence d'anomalies fœtales. 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^e au 18^e jour de la gestation n'a eu aucun effet sur le nombre de résorptions fœtales, le pourcentage d'avortement ou le nombre moyen de fœtus 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 a entraîné la maternotoxicité et l'embryotoxicité traduites par des lésions gastro-intestinales et rénales accompagnées d'anorexie et de perte de poids. Mais on n'a observé 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 fœtales, d'hémorragies placentaires et d'atrophies fœtales n'a pas été modifié. Les voies génitales des parents traités n'ont montré aucune anomalie imputable au traitement.

Aucun effet embryotoxique n'a été 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 a été observée à 48 heures.

On n'a relevé 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^{er} 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^e 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

1^{er} 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^e 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:

- Le gliclazide appartient à la classe chimique des phénylsulfonylurées qui ne démontrent aucun potentiel mutagène ou carcinogène. Sa chaîne métabolique est en accord avec la chaîne métabolique générale de cette classe.
- Le 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.
- Le 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 *Ophtalmologica* 1975; **170**:345-352
10. Futijani B, Maeda J, Tsuboi T et coll: Effect of gliclazide on prostaglandin I₂ 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 (Diamicon) *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, Beaufils M, Meyrier A, Jones R: The effet 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
33. Monographie de produit ^{Pr}DIAMICRON[®], Date de révision : le 21 octobre, 2016
fabriqué par Servier Canada Inc., Numéro de contrôle : 197558.