

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**Pr APO-GLICLAZIDE****Comprimés de gliclazide, BP à 80 mg****Hypoglycémiant sulfonylurée Agent antidiabétique oral**

**Apotex Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION:
29 novembre 2019**

NUMÉRO DE CONTRÔLE : 233691

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-GLICLAZIDE
Comprimés de gliclazide, BP
à 80 mg

Agent antidiabétique oral

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le gliclazide est un agent hypoglycémiant de la famille des sulfonylurées.

L'action hypoglycémiante du gliclazide est liée à une amélioration de l'insulinosécrétion par les cellules bêta fonctionnelles du pancréas. Le gliclazide potentialise l'effet insulinosécréteur et améliore la dynamique de sécrétion de l'insuline.

Les propriétés hémobiologiques du gliclazide ont été observées 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 de gliclazide survient entre la 4^e et la 6^e heure. Le gliclazide est fortement lié aux protéines plasmatiques, soit à un taux d'environ 94 % chez l'être humain. La demi-vie moyenne d'élimination du gliclazide chez l'être humain 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 de 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.

Biodisponibilité comparative

Une étude standard, à répartition aléatoire et avec permutation de trois groupes de sujets a été menée auprès de 21 volontaires masculins adultes en bonne santé et à jeun pour évaluer la biodisponibilité relative de doses orales uniques d'APO-GLICLAZIDE (comprimés à 80 mg), produit d'Apotex Inc., et de Diamicron® (comprimés à 80 mg), produit de Servier Canada Inc. Les paramètres pharmacocinétiques moyens obtenus chez ces sujets sont présentés au tableau ci-dessous.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative Gliclazide (dose : 1 comprimé à 80 mg) – Données d'observation			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		Rapport des moyennes (%) (IC)
	APO-GLICLAZIDE	Diamicron®^H	
ASC _{0-60 h} (µg•h/mL)	53,197 56,554 (36,5)	54,489 57,653 (35,6)	97,6 % (94,5 % - 100,8 %)
ASC _I (µg•h/mL)	55,813 60,190 (40,8)	57,570 61,853 (40,6)	97,0 % (93,8 % - 100,3 %)
C _{max} (µg/mL)	3,703 3,797 (22,3)	3,677 3,745 (19,8)	100,7 % (95,6 % - 106,0 %)
T _{max} (heures)*	4,50 (30,6)	4,00 (28,5)	–
t _{1/2} (heures)*	12,97 (27,3)	13,44 (30,7)	–
<p>* Moyennes arithmétiques seulement (écart-type) ^HDiamicron® est fabriqué par Servier Canada Inc., et a été acheté au Canada. Remarque : Bien qu'une étude de biodisponibilité avec permutation de trois groupes de sujets ait été menée, les données porteront sur le numéro de lot XD292 d'Apotex et sur le numéro de lot 8D0680 de Servier Canada dans le cadre de la présentation abrégée de drogue nouvelle (PADN).</p>			

INDICATIONS

Maîtrise 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 maîtrisé par un régime alimentaire approprié et de l'activité 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 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION).
- Diabète sucré instable et/ou insulino-dépendant, particulièrement les cas de diabète juvénile, d'acidocétose diabétique, de précoma et coma diabétiques.
- Dans des conditions de stress telles qu'une infection grave, un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
- En présence d'une insuffisance hépatique grave.
- En présence d'une insuffisance rénale grave.
- Traitement par le miconazole (voie systémique ou gel oromucosal) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Grossesse et allaitement (voir PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).

MISES EN GARDE

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

L'utilisation de 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 taux souhaité s'atténue au fil 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 de la maîtrise adéquate de la réponse hypoglycémique à gliclazide, le traitement doit être arrêté.

PRÉCAUTIONS

Sélection et suivi 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 maîtriser, et de prévoir un suivi médical approfondi et régulier.

Puisque les effets des agents hypoglycémisants oraux sur les changements vasculaires et les autres séquelles à long terme du diabète sucré 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 de la maîtrise 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 la biotransformation du gliclazide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et Interactions médicament-herbe médicinale). Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par le gliclazide et l'administration d'insuline doivent être envisagés.

Endocrinien et Métabolisme

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, de nervosité, de tremblements et de paresthésie ont également été rapportés. Toutes les sulfonyles peuvent entraîner une hypoglycémie grave. Les sujets particulièrement à risque sont les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, ceux qui sont affaiblis ou présentant une malnutrition et les patients atteints d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire. Les risques d'hypoglycémie sont accrus en présence d'un apport calorique inadéquat ou après un effort important ou prolongé. Certains épisodes peuvent être graves et prolongés. Une hospitalisation peut s'avérer nécessaire et un apport de glucose pourrait être 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, réduction de la concentration, diminution de la

vigilance, ralentissement 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 voire coma et pouvant conduire 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 de glucides (sucre). 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 grave ou prolongée, même temporairement maîtrisée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peut s'imposer.

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

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

Dysglycémie

Les fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence chez les patients traités par du gliclazide. Des épisodes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients atteints de diabète, surtout des patients âgés, recevant un traitement concomitant par des fluoroquinolones. On recommande la surveillance étroite de la glycémie chez tous les patients traités en concomitance par du gliclazide et une fluoroquinolone (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Patients avec porphyrie :

Des cas de porphyrie aiguë (pouvant causer des douleurs abdominales sévères, des

symptômes gastro-intestinaux, des symptômes neurologiques non précisés ainsi que des lésions chroniques sous forme de vésicules sur la peau exposée au soleil) ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de sulfonylurées. Par conséquent, l'administration de gliclazide doit être faite avec prudence, car elle peut provoquer des attaques de porphyrie aiguë chez les patients atteints de porphyrie.

Hématologie

Le traitement par des sulfonylurées chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), peut provoquer une anémie hémolytique. Le gliclazide faisant partie de la classe des sulfonylurées, la prudence est de mise lors de son administration à des patients présentant un déficit en G6PD, et un traitement de substitution par un agent d'une autre classe doit être envisagé.

Fonction hépatique

La biotransformation et l'excrétion des sulfonylurées, y compris le gliclazide, peuvent être ralenties 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, l'emploi du gliclazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Surveillance et essais de laboratoire

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

L'équilibre glycémique d'un patient traité par 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'instaurer 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. Les taux de glucose sanguin et urinaire doivent être régulièrement contrôlés chez tous les patients, et on recommande la mesure des taux d'hémoglobine glyquée. Chez les patients âgés (souffrant de malnutrition, avec une insuffisance hépatique, rénale ou surrénale) un suivi à intervalles réguliers ainsi que des soins spécifiques sont requis.

Considérations périopératoires

Chez les patients équilibrés par le gliclazide, une perte de la maîtrise 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 le gliclazide et l'administration d'insuline doivent être envisagés.

Fonction rénale

La biotransformation et l'excrétion des sulfonylurées, y compris le gliclazide, peuvent être ralenties 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 instaurée. Par conséquent, l'emploi du gliclazide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Peau

Des réactions cutanées et des réactions d'hypersensibilité graves incluant éruption, prurit, urticaire, angioœdème, 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 généraux (syndrome de DRESS) ont été rapportées.

Pemphigoïde bulleuse :

Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation ont été rapportés avec l'utilisation de gliclazide (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans les cas rapportés, les patients se sont généralement rétablis avec un traitement immunosuppresseur topique ou

systemique et l'arrêt du gliclazide. Indiquez aux patients de signaler l'apparition de cloques ou d'érosions lors de l'administration de gliclazide. En cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse, gliclazide doit être arrêté et une référence à un dermatologue doit être envisagée pour un diagnostic et un traitement approprié.

Populations particulières

Femmes enceintes

Le gliclazide est contre-indiqué durant la grossesse. On recommande l'utilisation d'insuline durant la grossesse chez les femmes diabétiques (voir CONTRE-INDICATIONS). Le diabète (gestationnel ou non), lorsqu'il n'est pas maîtrisé, est associé à une plus grande incidence de malformations congénitales et de mortalité périnatale. L'équilibre de la glycémie doit être optimal au moment de la conception afin de réduire le risque de malformations congénitales.

Femmes qui allaitent

Le produit 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

L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'ont pas été établies. L'utilisation de gliclazide n'est donc pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Gériatrie

L'efficacité du gliclazide et la tolérance à cet agent, prescrit selon le même schéma posologique chez les sujets de plus de 65 ans, ont été confirmées au cours d'essais cliniques. Cependant, une sensibilité accrue de certaines personnes âgées ne peut être exclue. Une hypoglycémie grave peut être causée par tout médicament à base de sulfonylurées. Les personnes âgées sont particulièrement à risque.

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, dérivés de la coumarine, salicylates, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), probénécide, bêtabloquants, miconazole (voir CONTRE-INDICATIONS), antifongiques azolés (préparations orales et parentérales), antagonistes des récepteurs H₂, disopyramide et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. De plus, bien que le gliclazide ne soit pas approuvé en association avec d'autres agents antidiabétiques, l'hypoglycémie est majorée lorsque du 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 la tétracosactrine, le danazol, la chlorpromazine, la ritodrine/le salbutamol/la terbutaline (voie i.v.), les contraceptifs oraux (œstroprogestatifs), et l'acide nicotinique administrés 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'administration concomitante de fluoroquinolones et de gliclazide peut entraîner une hypoglycémie et une hyperglycémie. Certaines personnes âgées peuvent présenter une sensibilité accrue à une telle interaction. Dans les cas d'administration concomitante de fluoroquinolones et de gliclazide, on doit aviser les patients des risques et souligner l'importance de la surveillance de la glycémie.

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. 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-alcool : rougeur, sensation de chaleur, étourdissements, nausées et occasionnellement tachycardie). On recommande de ne pas consommer d'alcool pour empêcher que cette réaction ne se produise. L'alcool augmente le risque d'hypoglycémie (inhibition des réactions de compensation), pouvant entraîner 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 de millepertuis peuvent survenir et entraîner une hyperglycémie ou une perte de la maîtrise glycémique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours d'études cliniques réalisées avec du gliclazide incluant environ 2 000 patients, l'incidence globale des effets indésirables 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 grave imitant les troubles aigus du système nerveux central (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 fonction de la dose et peuvent disparaître lorsque celle-ci est réduite.

Réactions hépatobiliaires

Des cas d'augmentation du taux des enzymes hépatiques (AST, ALT, phosphatases alcalines), et même d'insuffisance hépatique avec cholestase et ictère, et d'hépatite, qui

ont régressé à l'arrêt du traitement, ont été observés avec des sulfonylurées et seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. Des cas d'ictère ont été rarement observés. Il faut arrêter le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique.

Réactions dermatologiques

Des réactions allergiques telles que prurit, érythème, urticaire, éruption morbilliforme ou maculopapuleuse 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 tous les hypoglycémifiants sulfonylurées, on a observé quelques cas exceptionnels de leucopénie, d'érythropénie, d'agranulocytose, de thrombopénie, d'anémie hémolytique, de pancytopénie et de vasculite allergique.

Réactions métaboliques

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

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 de l'incorporation d'iode radioactif par la glande thyroïde a été observée sous d'autres sulfonylurées. Ceci n'a pas été retrouvé avec le gliclazide au cours d'une étude menée chez 15 patients.

Examens de laboratoire

Le profil des valeurs anormales de laboratoire observé avec le 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 personnes atteintes de diabète, traitées ou non, sont rarement associées à des symptômes cliniques et généralement non imputées au médicament.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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, thrombopénie, hépatite, ictère cholestatique, pyrexie, et réactions cutanées (prurit et éruptions cutanées).

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

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

Les effets indésirables suivants ont également été observés avec le gliclazide : cas d'érythropénie, 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

Symptômes

Le surdosage avec les sulfonylurées peut provoquer une hypoglycémie. Cependant, il faut noter que la dose à l'origine de cette hypoglycémie varie grandement et peut se trouver

dans l'intervalle thérapeutique accepté chez les individus sensibles.

Les manifestations de l'hypoglycémie comprennent, dans les cas légers, transpiration, rougeur ou pâleur, engourdissement, frissons, faim, tremblements, céphalée, étourdissements, accélération du pouls, palpitations, augmentation de la pression artérielle et appréhension. Dans les cas graves, un coma survient.

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

Traitement

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

Certaines hypoglycémies induites par les sulfonylurées peuvent être réfractaires au traitement et sujettes à une rechute, particulièrement chez les patients âgés ou présentant une 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 graves, 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 prolongée au besoin par le médecin en fonction de l'état du patient. Du fait de la forte liaison du gliclazide aux protéines, une dialyse n'apporte aucun bienfait aux patients.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On devra déterminer pour chaque patient la dose appropriée d'APO-GLICLAZIDE sur la base d'évaluations fréquentes de la glycémie pendant les phases d'ajustement et d'entretien.

La posologie quotidienne recommandée d'APO-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. APO-GLICLAZIDE devrait être pris préférentiellement au moment du repas.

La dose d'attaque recommandée d'APO-GLICLAZIDE est de 2 comprimés par jour (160 mg), répartis en deux prises d'un comprimé aux repas. La dose quotidienne totale ne devrait pas excéder 320 mg.

Il peut être nécessaire de réduire la posologie chez les patients atteints 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 patients atteints de diabète, 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 ayant débuté à l'âge adulte, sans acidocétose ou antécédents de décompensation métabolique, et dont les besoins en insuline sont inférieurs à 40 unités par jour, peuvent être traités par APO-GLICLAZIDE après l'arrêt de

l'insuline. Si l'on envisage de remplacer, chez ce type de patient, l'insuline par APO-GLICLAZIDE, interrompre l'insuline pendant 2 à 3 jours pour déterminer si un traitement autre que le régime alimentaire et l'activité physique est nécessaire. Pendant cette période sans insuline, il faut analyser les urines du patient au moins trois fois par jour pour vérifier 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 donne fortement à penser que le patient est sujet à la cétose et qu'il ne faut pas remplacer l'insuline par une sulfonylurée.

PRÉSENTATION

Comprimés APO-GLICLAZIDE (gliclazide), à 80 mg : Comprimés blancs, ronds, plats et à bord biseauté, portant l'inscription « APO » sur « 80 » sur un côté et une rainure en forme de croix sur l'autre. Le produit est offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, en conditionnement unitaire de 60 et de 100 comprimés, ainsi qu'en conditionnement unitaire destiné aux soins de longue durée (Apo-LTC Paks) de 620 et de 700 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

APO-GLICLAZIDE est délivré sur ordonnance médicale seulement.

APO-GLICLAZIDE est un médicament utilisé pour abaisser la glycémie chez le patient adulte ayant un diabète de type 2, en association à un régime alimentaire approprié, à de l'activité physique et à une perte de poids.

APO-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 peut entraîner son utilisation. Il est également recommandé que vous vous informiez sur les

autres moyens possibles permettant de maîtriser 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

APO-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 évaluer votre glycémie, tel que recommandé par votre médecin.

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

- vous présentez ou avez présenté des problèmes au foie;
- vous présentez ou avez présenté des problèmes aux reins;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- vous allaitez;
- vous êtes atteint d'une maladie du sang appelée anémie hémolytique enzymoprive (déficit en G6PD).
- vous avez une porphyrie (maladie génétique dans laquelle votre corps accumule des produits chimiques avec des symptômes cutanés, du système nerveux ou autres).

APO-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 ou à la suite d'une modification du traitement. Cela peut altérer votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Utilisation appropriée de ce médicament

Suivre attentivement le régime prescrit par votre médecin. Ceci constitue la partie la plus

importante de la maîtrise de votre état de santé, et est nécessaire à la bonne efficacité du médicament.

La prise d'APO-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.

APO-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 1), particulièrement en cas de diabète juvénile, de diabète acidocétosique, de précoma 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.
- Un traitement par le miconazole.
- Grossesse ou allaitement.

La sécurité d'emploi d'APO-GLICLAZIDE chez les adolescents et les enfants n'a pas été établie.

APO-GLICLAZIDE est prescrit précisément pour votre problème médical 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 maîtrisé et d'obtenir un signe d'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 APO-GLICLAZIDE.

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

Autres agents antidiabétiques, sulfamides à action prolongée, agents tuberculostatiques, clarithromycine, AINS, fibrates, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, salicylates, probénécide, bêtabloquants, antifongiques azolés (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 une 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. La prise d'un médicament appartenant à la classe d'antibiotiques appelée fluoroquinolones en même temps que la prise d'APO-GLICLAZIDE peut entraîner une faible glycémie ou une glycémie élevée, surtout chez les personnes âgées. Si vous devez prendre ces deux médicaments, votre médecin vous rappellera l'importance de vérifier votre glycémie.

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

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

Réactions cutanées graves (syndrome de DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse pemphigoïde bulleuse, épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) : démangeaison / éruption cutanée rougeâtre avec formation de cloques et la peau qui pèle entre autres au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, souvent accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires. Vous pouvez uriner moins ou présenter une 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 pendant que vous prenez APO-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 APO-GLICLAZIDE et de tout nouveau médicament, prescrit ou en vente libre, que vous pourriez prendre.

Effets secondaires de ce médicament

En plus des effets thérapeutiques recherchés, les antidiabétiques oraux peuvent produire des effets indésirables.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés au cours des études cliniques avec APO-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 d'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 inhabituelles. Si vous reconnaissez l'un de ces signes traduisant la diminution du taux de sucre dans le sang, mangez ou buvez 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, les morceaux de sucre ou le sucre ordinaire (à dissoudre dans l'eau).

De plus, quelques symptômes ou effets secondaires graves peu fréquents peuvent survenir lors du traitement et dans tous les cas, vous devez cesser de prendre le médicament et communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien : fièvre, frissons ou mal de gorge d'origine inexpliquée, jaunissement de la peau ou des yeux, urines de couleur foncée ou selles de couleur claire (p. ex. jaunisse) qui dans la majorité des cas disparaissent à l'arrêt du traitement, mais pouvant entraîner, dans certains cas isolés, une insuffisance hépatique mettant la vie en danger; éruptions cutanées, rougeur,

démangeaisons ou urticaire; œdème, enflure des jambes ou prise de poids inattendue; douleur ou sensation d'oppression dans la poitrine, et/ou essoufflement.

De très rares cas concernant les effets secondaires suivants ont été rapportés : anomalies du sang accompagnées d'un mal de gorge, de fièvre, d'ulcères dans la bouche, de saignements inhabituels ou de bleus anormaux, d'un faible taux de globules rouges (anémie); inflammation allergique des vaisseaux sanguins (vasculite); faible taux de sodium dans le sang accompagné de fatigue, de faiblesse et de confusion (hyponatrémie); enflure rapide des tissus comme les paupières, la face, les lèvres, la bouche, la langue ou la gorge qui peut entraîner une difficulté à respirer (angioœdème); formation de cloques ou desquamation touchant une grande surface de la peau.

Réactions cutanées graves (syndrome de DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pemphigoïde bulleuses syndrome d'hypersensibilité) : démangeaison / éruption cutanée rougeâtre avec formation de cloques et la peau qui pèle entre autres au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, souvent accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires. Vous pouvez uriner moins ou présenter une 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 immédiatement conseil votre médecin ou votre pharmacien et dites-lui que vous prenez ce médicament.

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

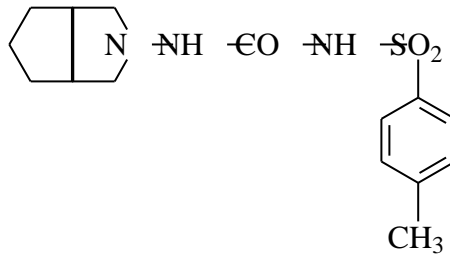
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : gliclazide

Nom chimique : 1-(3-azabicyclo [3.3.0]-oct-3-yl)-3-(p-tolylsulfonyl)urée

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₅H₂₁N₃O₃S

Masse moléculaire : 323,42 g/mol

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau; très soluble dans le dichlorométhane; peu soluble dans l'acétone.

pKa : 5,8

Coefficient de partage :	pH	% de gliclazide en <u>phase organique</u> (<u>eau/CHCl₃</u>)
		de 0 à 7
	8,6	80 %
	9,0	55 %
	10,0	12 %

Point de fusion : Environ 168 °C.

Description : Poudre blanche, cristalline et pratiquement inodore.

Composition

Chaque comprimé APO-GLICLAZIDE (gliclazide) contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

Stabilité et recommandations d'entreposage: APO-GLICLAZIDE (gliclazide) doit être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans des contenants hermétiques.

PHARMACOLOGIE

Voir l'article publié par Holmes *et al.* (*Drugs* 1984)

PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN

1. Pharmacocinétique et biotransformation

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 pics plasmatiques (en moyenne 5,0 µg/mL) ont été atteints après de 4 à 6 heures. La demi-vie moyenne d'absorption chez l'humain est de 1,3 heure.

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

Liaison aux protéines : La méthode de la dialyse équilibrée a montré 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.

Biotransformation : 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 : de 60 à 70 % contre de 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 subi une pancréatectomie complète et chez les enfants atteints de diabète juvénile. Le mode d'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 sécrétion insulinaire.

Des effets extrapancréatiques des sulfonylurées ont été rapportés, et certaines sulfonylurées 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 des tissus périphériques à l'insuline. 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 plaquettaires chez l'humain. Quand ces dernières étaient proches de la normale au moment de l'inclusion, on n'a observé aucune différence significative.

PHARMACOLOGIE ANIMALE

1. Pharmacocinétique et biotransformation

La pharmacocinétique et la biotransformation ont été étudiées chez quatre espèces animales différentes (singe, chien, lapin et rat) et chez l'humain après administration de doses uniques ou répétées de gliclazide. Les principales caractéristiques sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

CINÉTIQUES SANGUINES DU GLICLAZIDE (VOIE ORALE) CHEZ DIFFÉRENTES ESPÈCES (doses uniques)					
ESPÈCES	NOMBRE DE SUJETS DOSES	ABSORPTION t_{1/2} (h)	PIC PLASMATIQUE (h)	VOLUME DE DISTRIBUTION (% du poids corporel)	DEMI-VIE PLASMATIQUE (h)
Humain	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	0,7 (2)	3 (2)	30,8 (2) 51,8 (3)	3,9 (2) 5,9 (3)

	25 mg/kg				
Rat	5 10 mg/kg	0,5 (2)	1 (2)	53,8 (2) -	2,5 (2) -

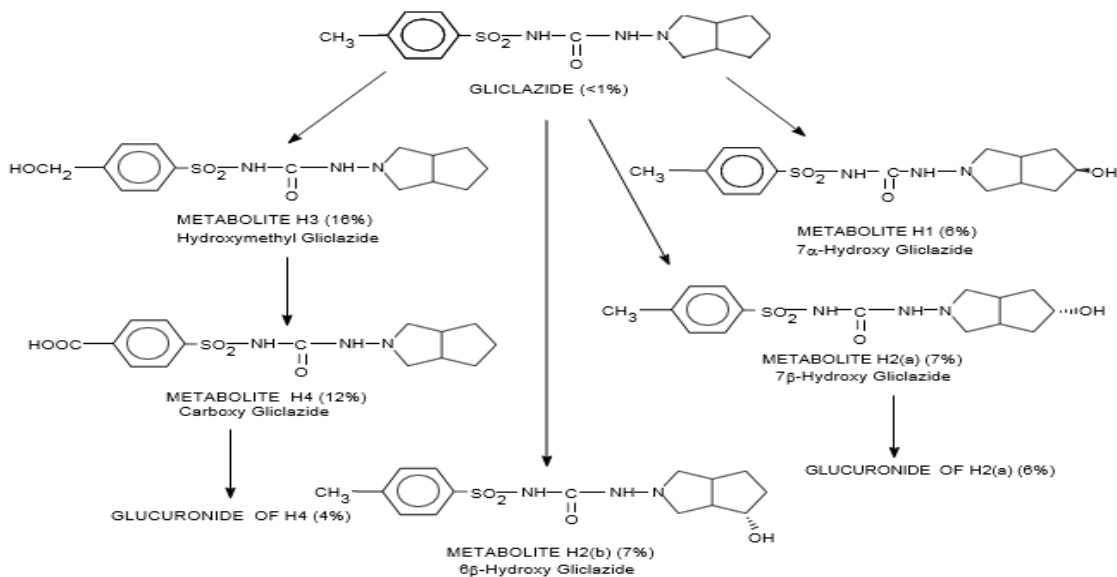
(1) = 3 mg/kg par voie orale, (2) = 10 mg/kg par voie orale, (3) = 25 mg/kg par voie orale, (4) = 50 mg/kg par voie orale

Le gliclazide est rapidement absorbé chez toutes les espèces, avec apparition du pic plasmatique après de 1 à 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 pour les demi-vies (2,5 heures chez le rat, 10,4 heures chez l'humain).

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 cinq métabolites et peu de produit inchangé est excrété dans les urines.

Les principales voies métaboliques du gliclazide peuvent être représentées comme suit :



Values are approximate % of dose excreted into 0 - 24 hour urine

2. Activité hypoglycémiant

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

La comparaison des DE₃₀ 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 dans le pancréas isolé sous perfusion des rats diabétiques.

Le mécanisme de cette action insulinothèque est lié au transport du calcium dans les cellules 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 à la suite d'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 l'article publié par Holmes *et al.* (*Drugs* 1984)

1. Toxicité aiguë

Espèces	Poids moyen	Nombre d'animaux par lot	DL ₅₀ (mg/kg)	
			48 heures	10 jours
Souris CD/SPF	25 g	10 M 10 F	> 3000	
Souris ICR/HAN	20 g	10 M 10 F	> 4000	
Rat SD/SPF	250 g	10 M	3733 < 5200	2679
		10 F	3407 < 5467	2123
Rat CFY	110 g	6 M 6 F	> 4000	
Cobaye tricolore	240 g	4 M	1732 < 1999 1501	1599 < 2016 1269
		4 F	2244 < 2509 1944	2068 < 2553 1675
Chiens 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 liés à l'effet hypoglycémiant du médicament.

2. Toxicité subchronique

- Dose maximale tolérée :

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

- Étude de quatre semaines sur la toxicité orale menée chez le chien beagle :
Des lots de quatre chiens beagle (2 mâles, 2 femelles) ont reçu pendant 30 jours des doses de 0, de 15, de 30, de 45 ou de 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 présenté un comportement normal, exception faite d'une augmentation du poids du foie. Ils ne présentaient aucune modification des données biochimiques (excepté une baisse de la glycémie), hématologiques et histopathologiques.

- Étude de deux mois sur la toxicité orale menée chez le cobaye :
Des lots de 10 cobayes (5 mâles, 5 femelles) ont reçu 6 jours sur 7, pendant deux mois, des doses de 0, de 25, de 50 ou de 100 mg/kg/jour.

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

Tous les autres ont présenté des résultats normaux aux examens biochimiques, hématologiques et histopathologiques.

3. Toxicité chronique

- Étude de six mois chez le rat Sprague-Dawley :
Des lots de 20 rats (10 mâles, 10 femelles) pesant 300 g ont reçu 6 jours sur 7, pendant six mois, des doses de 0, de 25, de 100 ou de 200 mg/kg/jour.

Sept décès sont survenus à la suite de problèmes techniques.

Tous les autres animaux ont eu un comportement normal et des résultats normaux

aux examens hématologiques. 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 avait 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 augmentations du taux des enzymes hépatiques accompagnées de légères baisses de la numération 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 6 chiens (3 mâles, 3 femelles) ont reçu chaque jour pendant 6 mois des doses de 15 ou de 30 mg/kg de gliclazide, ou de 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 d'un coma hypoglycémique.
- Un cas de convulsion, quatre cas de troubles digestifs graves dans le groupe tolbutamide.
- L'évolution du poids et de la consommation alimentaire étaient similaires entre les deux drogues.

Sur le plan biologique :

- Baisse de la glycémie de 40 % chez les animaux traités par le 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.
- Étude de 12 mois sur la toxicité orale menée chez le chien beagle :
Des lots de 8 chiens (4 mâles, 4 femelles) ont reçu pendant 12 mois des doses de 0, de

12 ou de 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.

– Étude de 12 mois sur la toxicité orale menée chez le singe rhésus :

Des lots de 8 singes rhésus (4 mâles, 4 femelles) ont reçu chaque jour, pendant 12 mois, des doses de 0, de 20, de 60 ou de 180 mg/kg de gliclazide.

- Aucune modification de l'évolution pondérale ni de la consommation de nourriture n'a été constatée;
- Baisse significative de la glycémie;
- Élévation irrégulière du taux de certaines enzymes hépatiques chez quelques animaux;
- Aucune anomalie à l'examen histopathologique.

TÉRATOGENICITÉ

Des études de tératogénicité ont été réalisées chez trois espèces : souris, rat et lapin.

- Chez la souris CD/SPF (groupes de 30 femelles), l'administration de gliclazide aux doses de 0, de 50, de 200 et de 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, de 50, de 100 et de 200 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de la gestation n'a entraîné aucun effet embryotoxique.
- Chez le rat SD/SPF (groupes de 60 femelles), l'administration de gliclazide aux doses de 0, de 15, de 60, de 120, de 240 et de 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 survivants après 48 heures avait diminué dans les lots de 15, de 60, de 120 et de 480 mg/kg. Aucune autre anomalie n'a été constatée.

- Chez le lapin commun (groupes de 15 femelles), l'administration de gliclazide aux doses de 0, de 10, de 25 et de 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, de 50, de 75, de 100 et de 200 mg/kg/jour pendant 13 jours, suivis d'une période d'observation de 8 jours, a entraîné une maternotoxicité et une embryotoxicité qui se sont traduites par des lésions gastro-intestinales et rénales accompagnées d'anorexie et de perte de poids. Toutefois, on n'a observé aucun effet tératogène.

FÉCONDITÉ 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 jusqu'à 15 jours après la mise bas chez le mâle, du gliclazide à la dose de 0, de 10, de 50 et de 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'était pas 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 après 48 heures.

On n'a relevé aucune anomalie lors de l'étude de la fécondité et de la reproduction de la

progéniture (première génération) des animaux traités.

MUTAGÉNICITÉ

Le potentiel mutagène du gliclazide a été évalué à l'aide de cinq tests de mutagénicité, 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, de 0,005, de 0,01, de 0,05, de 0,1, de 0,5, de 1, de 3, de 5 et de 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, de 0,05, de 0,1, de 0,5, de 1, de 3, de 5 et de 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 sous les conditions décrites du test quantitatif.

TEST D'ABERRATION CHROMOSOMIQUE *IN VITRO*

Au moyen du test sur lymphocytes humains, un éventuel potentiel clastogène du gliclazide sur lymphocytes actifs en culture a été étudié avec et sans activateurs métaboliques. Les doses maximales 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 témoins positifs, avec et sans activateurs métaboliques. Sous 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 10 souris OF1 : 1 témoin négatif, 1 sous gliclazide à dose élevée (2 g/kg x 2), 1 sous gliclazide à faible dose (1 g/kg x 2), et un lot de cinq souris témoins positifs recevant du cyclophosphamide (50 mg/kg x 2).

Il n'est survenu aucune variation significative du nombre de micronoyaux 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 SPF, soit :

- 24 souris pour le test de toxicologie préliminaire qui a permis de déterminer la dose maximale 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 maximale pouvant être administrée (DMA) (sacrifice des

animaux à 24, 48 et 72 heures);

- 60 souris pour le test de toxicologie génétique de phase 2, étude de la relation effet/dose au temps défini à la phase 1 (t = 24 h) et aux doses suivantes : 0, 750 (DMA/4), 1 500 (DMA/2) et 3 000 mg/kg (DMA).

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

Sous les conditions expérimentales de cet essai avec administration par voie orale chez la souris Swiss, le gliclazide s'est avéré dépourvu d'activité clastogène.

ÉTUDES DE CANCÉROGÉNÉICITÉ

Des études de cancérogénicité spécifiques n'ont pas été réalisées; les données d'innocuité suivantes sont maintenant disponibles :

- Le gliclazide appartient à la classe chimique des phénylsulfonyles, qui ne démontrent aucun potentiel mutagène ou cancérogène. Sa voie métabolique est en accord avec la voie 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 de cancérogénicité.
- 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 une cancérogénicité possible.

RÉFÉRENCES

- 1 Baba S *et al.*
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 Fujitani B, Maeda J, Tsuboi T *et al.*
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 J P.
Effets métaboliques du gliclazide chez le diabétique de type II. Etude 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 al.*
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 al.*
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 al.*
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 al.*
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 al.*
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 al.*
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 septembre 1989, sous presse.
- 29 Shimizu M, Tsuboi J, Fujitani B *et al.*
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 al.*

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 Diamicron (gliclazide), comprimés à 80 mg, agent antidiabétique oral, Servier Canada Inc., 13 septembre 2019.

Date de révision: 29 novembre 2019