

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr GLICLAZIDE - 80

Comprimés de gliclazide à 80 mg

Norme fabricant

Hypoglycémiant sulfonylurée

Agent antidiabétique oral

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision :
14 janvier 2020

Numéro de contrôle : 234456

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**GLICLAZIDE - 80**

Comprimés de gliclazide à 80 mg

Norme fabricant

Hypoglycémiant oral

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

GLICLAZIDE (gliclazide) est un hypoglycémiant oral de la classe des sulfonylurées.

L'action hypoglycémiante du 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 hématologiques 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 de gliclazide survient entre la 4^e et la 6^e heure. Le gliclazide est fortement lié aux protéines plasmatiques : environ 94 % chez l'humain. La demi-vie moyenne d'élimination du gliclazide chez l'humain est d'environ 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.

Une étude bilatérale a été réalisée pour comparer la biodisponibilité de doses uniques de GLICLAZIDE à 80 mg (comprimé) et de DIAMICRON® à 80 mg (comprimé) chez 18 sujets sains de sexe masculin non à jeun.

Le tableau suivant présente les paramètres pharmacocinétiques du gliclazide mesurés dans les comprimés GLICLAZIDE et DIAMICRON® au cours de cette étude comparative :

	Moyenne géométrique		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Moyenne arithmétique (C.V.)		
	GLICLAZIDE (1 × 80 mg)	DIAMICRON®** (1 × 80 mg)	
ASC _T (µg•h/mL)	47,46 50,02 (32)	45,78 48,99 (37)	104
ASC _I (µg•h/mL)	51,17 53,98 (33)	49,69 53,25 (38)	103
C _{max} (µg/mL)	3,06 3,25 (33)	3,09 3,17 (24)	99
t _{max} * (h)	9,17 (50)	5,92 (23)	-
t _{1/2} *(h)	13,5 (28,4)	14,5 (37,9)	

* t_{max} et t_{1/2} exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart-type).

** DIAMICRON® est fabriqué par Servier Canada Inc.

INDICATIONS

Maîtrise de l'hyperglycémie du diabète 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'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 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition).
- Diabète 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 générale ou gel buccal) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Grossesse et allaitement (voir PRÉCAUTIONS, Grossesse et Allaitement).

MISES EN GARDE

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

L'utilisation de GLICLAZIDE doit être considérée comme un traitement qu'il faut associer à un régime alimentaire 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 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 hypoglycémisants oraux sur les changements vasculaires et les autres séquelles à long terme du diabète de type 2 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 ou 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 GLICLAZIDE (gliclazide) et l'administration d'insuline doivent être envisagés.

Hématologie

Le traitement par des sulfonylurées chez les patients présentant un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) peut provoquer une anémie hémolytique. GLICLAZIDE faisant partie de la classe des sulfonylurées, 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.

Fonction hépatique

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonylurées, y compris 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, l'emploi de GLICLAZIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Fonction rénale

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonylurées, y compris 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, l'emploi de GLICLAZIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Considérations périopératoires

Chez les patients équilibrés par le gliclazide, une perte de 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 GLICLAZIDE et l'administration d'insuline sont des mesures qui doivent être envisagées.

Réactions hypoglycémiques

Comme avec les autres sulfonylurées, 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 sulfonylurées 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 qui souffrent de malnutrition et les patients atteints 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 graves 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, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réflexes, 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 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 grave ou prolongée, même temporairement maîtrisée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peut s'imposer.

Le traitement par 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 utilisation de machines, spécialement en début de traitement.

D'autres facteurs favorisant le risque d'hypoglycémie sont : surdosage en GLICLAZIDE, certains désordres endocriniens (troubles thyroïdiens, insuffisance hypophysaire et surrénale) ainsi que le sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, une maladie vasculaire grave (coronaropathie grave, insuffisance de la carotide 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 qui reçoivent GLICLAZIDE. En effet, des cas d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ont été signalés chez des diabétiques, des patients âgés surtout, qui recevaient des fluoroquinolones en concomitance. On recommande de surveiller la glycémie de près chez tous les patients qui reçoivent GLICLAZIDE et une fluoroquinolone en concomitance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Peau

Des réactions cutanées et des réactions d'hypersensibilité graves incluant éruption, prurit, urticaire, angio-œdème, 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. 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 GLICLAZIDE (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).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de GLICLAZIDE chez les enfants n'ont pas été établies. L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées

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. Cependant, une sensibilité plus importante de certaines personnes âgées ne peut être exclue. Une hypoglycémie grave peut être causée par tout médicament apparenté aux sulfonylurées. Les personnes âgées sont particulièrement à risque.

Surveillance et épreuves 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 le gliclazide peut être modifié en cas de survenue des événements suivants : fièvre, infection ou 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 (qui souffrent de malnutrition, avec une insuffisance hépatique, rénale ou surrénale) un suivi à intervalles réguliers ainsi que des soins spécifiques sont requis.

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, de 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 le 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/terbutaline (voie i.v.), 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 GLICLAZIDE peut causer une hypoglycémie ou une hyperglycémie, interaction à laquelle les patients âgés peuvent être plus sensibles que les autres. Les patients qui reçoivent TEVA-GLICAZIDE et une fluoroquinolone en concomitance doivent être informés de ce risque, et l'on doit insister sur l'importance que revêt la surveillance de la glycémie dans cette situation.

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 : 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 de millepertuis peuvent exister et entraîner une hyperglycémie ou une perte du contrôle glycémique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours d'études réalisées sur le gliclazide incluant environ 2 000 patients, la fréquence 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 PRECAUTIONS)

Asthénie, nervosité, tremblements et paresthésie ont été observés. Une hypoglycémie grave 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 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 des 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 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 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 à la suite d'un traitement par 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 pancytopenie 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 de l'incorporation d'iode radioactif par la glande thyroïde a été observée avec d'autres sulfonylurées. Cela n'a pas été retrouvé avec le gliclazide au cours d'une étude menée chez 15 patients.

Épreuves 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 diabétiques, traités ou non, sont rarement associées à des symptômes cliniques et généralement non imputées au médicament.

Effets indésirables observés 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, pancytopenie, thrombocytopénie, hépatite, jaunisse cholestatique, pyrexie, et réactions de 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-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses et 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 le 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

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 la marge thérapeutique acceptée chez les individus sensibles.

Les manifestations de l'hypoglycémie comprennent, dans les cas les moins graves, 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 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 des symptômes imitant une insuffisance cérébrovasculaire.

Traitement

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

Certaines hypoglycémies induites par les sulfonylurées peuvent être réfractaires au traitement et sujettes à une rechute, particulièrement chez les patients âgés ou qui souffrent de malnutrition. Des perfusions continues de dextrose pendant plusieurs heures ou plusieurs jours s'avèreraient 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 renforcée 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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On devra déterminer pour chaque cas la dose minimum suffisante de GLICLAZIDE sur la base de contrôles fréquents de la glycémie pendant les phases d'ajustement et d'entretien.

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

La dose d'attaque de GLICLAZIDE est de 2 comprimés par jour (160 mg), répartis en deux prises d'un comprimé aux repas de midi et du soir. La dose quotidienne maximale 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 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 GLICLAZIDE après l'arrêt de l'insuline. Si l'on envisage de remplacer, chez ce type de patient, l'insuline par 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

GLICLAZIDE (gliclazide) est offert sous forme de comprimé blanc à blanc cassé, rond, à bords biseautés, sécables en 4, dosé à 80 mg de gliclazide, portant le symbole « + » engravé d'un côté

et la lettre « N » de l'autre. Le produit est vendu en emballages pour patients de 60 comprimés, et en flacons de 100, 500 ou 1000 comprimés.

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT

Renseignements thérapeutiques complets offerts sur demande aux médecins et aux pharmaciens.

GLICLAZIDE est un médicament que seul un médecin peut prescrire.

GLICLAZIDE est un médicament utilisé pour réduire la glycémie (taux de sucre dans le sang) chez les adultes atteints du diabète de type 2, en association avec un régime alimentaire approprié, de l'exercice et une perte de poids.

GLICLAZIDE fait partie de la famille des hypoglycémisants (antidiabétiques) et de la sous-famille des sulfonylurées. Il contribue à améliorer la sécrétion d'insuline dans l'organisme.

Avant de commencer à prendre ce médicament, vous devriez discuter avec votre médecin des bienfaits qu'il peut avoir pour vous, mais aussi des risques que son utilisation peut comporter. Vous devriez aussi vous renseigner sur d'autres façons possibles de maîtriser votre diabète, par exemple en suivant un régime alimentaire particulier, seul ou avec de l'insuline.

Prenez ce médicament exactement comme vous l'a prescrit le médecin. Ne modifiez pas la dose, sauf sur indications contraires de sa part.

Avant d'utiliser ce médicament

GLICLAZIDE peut causer une baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Renseignez-vous auprès de votre médecin, de votre pharmacien ou de votre éducateur en diabète sur les symptômes d'hypoglycémie et les mesures à prendre en cas de survenu de tels symptômes. Surveillez également votre taux de sucre sanguin (glycémie) conformément aux directives du médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser GLICLAZIDE si :

- vous souffrez ou avez déjà souffert de problèmes de foie;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de problèmes de reins;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous présentez un déficit en G-6-PD.

L'emploi de GLICLAZIDE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Conduite automobile et utilisation de 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 appropriée de ce médicament

Suivez attentivement le régime alimentaire particulier que le médecin vous a prescrit, car en plus d'être nécessaire pour que ce médicament agisse correctement, cette mesure est la plus importante pour la prise en charge de votre état.

Prenez GLICLAZIDE avec un repas en suivant les directives du médecin. N'en prenez ni plus ni moins que la quantité qu'il vous a prescrite et prenez-le chaque jour à la même heure. Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si l'heure de la prochaine approche. Dans ce cas, laissez tomber la dose oubliée et poursuivez votre traitement selon votre horaire habituel. Ne prenez pas deux doses à la fois pour vous rattraper.

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

- Allergie ou hypersensibilité au gliclazide, à d'autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des excipients du produit;
- Diabète instable et/ou insulino-dépendant, diabète juvénile (diabète de type I), diabète avec acidocétose, ou en cas 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;
- Grossesse et allaitement.

L'innocuité (la sécurité) de GLICLAZIDE n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents.

GLICLAZIDE vous a été prescrit pour votre usage personnel, afin de traiter un problème spécifique. N'en donnez jamais à une autre personne.

Rangez tous vos médicaments hors de la portée des enfants.

Précautions à prendre avec ce médicament

Le médecin devrait vérifier l'évolution de votre état au cours de vos visites de suivi et plus particulièrement au cours des premières semaines du traitement. Il est donc important que vous respectiez vos rendez-vous.

Surveillez votre taux de sucre sanguin ou urinaire conformément aux instructions du médecin. De cette façon, vous saurez si votre diabète est maîtrisé, et si quelque chose ne va pas, vous en serez informé rapidement.

À moins qu'ils ne soient prescrits ou approuvés par votre médecin, ne prenez pas d'autres médicaments pendant le traitement. Si vous devez recevoir des soins médicaux, informez le médecin traitant que vous prenez GLICLAZIDE.

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec GLICLAZIDE :

- Autres antidiabétiques, sulfamides à longue durée d'action, agents antituberculeux, clarithromycine, AINS, fibrates, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, salicylés,

probénécide, bêtabloquants, antifongiques azolés (préparations orales ou parentérales), antagonistes des récepteurs H2, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, barbituriques et fluoroquinolones. Certains médicaments peuvent provoquer une hyperglycémie et conduire à une perte de l'équilibre glycémique, y compris les suivants : diurétiques (thiazides, furosémide), corticostéroïdes, contraceptifs oraux (estrogène et progestérone), chlorpromazine, ritodrine, salbutamol, terbutaline, danazol et acide nicotinique (à des doses pharmacologiques). Une hausse ou une baisse des taux de sucre dans le sang peut se produire chez les personnes qui reçoivent GLICLAZIDE en même temps qu'un type d'antibiotiques appelés *fluoroquinolones*, en particulier dans le cas des personnes âgées. Si vous prenez ces médicaments en concomitance, votre médecin vous rappellera l'importance de surveiller votre glycémie.

Les plantes médicinales qui sont susceptibles d'interagir avec 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, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires. Vous pourriez 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 et les médicaments qui contiennent de l'alcool pendant le traitement par GLICLAZIDE, car l'alcool peut produire une baisse du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).

Si vous contractez une maladie quelconque ou prenez de nouveaux médicaments (prescrits ou non) durant le traitement par GLICLAZIDE, mentionnez-le à votre médecin.

Effets indésirables de ce médicament

En plus des effets désirés, les antidiabétiques oraux peuvent avoir certains effets indésirables.

Les effets secondaires qui ont été signalés le plus souvent dans les essais cliniques menés sur le gliclazide sont l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) et l'indigestion ou les maux d'estomac.

Il est important que vous sachiez quels sont les signes habituels de l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Ces signes sont les suivants : anxiété, somnolence, frissons, sueurs froides, confusion, peau pâle et froide, difficulté à se concentrer, faim excessive, pouls rapide, maux de tête, nausées, nervosité, tremblements, démarche instable, fatigue ou faiblesse inhabituelles. Si vous vous apercevez, à l'un de ces signes, que votre taux de sucre sanguin a baissé, mangez ou buvez immédiatement quelque chose de sucré et communiquez avec votre médecin sur-le-champ. Les produits suivants sont de bonnes sources de sucre : jus d'orange, sirop de maïs, miel, sucre ordinaire ou en cubes dissous dans de l'eau.

De plus, certains effets secondaires/symptômes graves, mais peu fréquents, peuvent survenir. Dans tous les cas, vous devez cesser de prendre le médicament et téléphoner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous présentez l'une des manifestations suivantes : fièvre, frissons ou mal de gorge d'origine inexplicée; jaunissement de la peau ou des yeux, urine de couleur foncée, ou selles de couleur claire (p. ex. jaunisse), qui, dans la plupart des cas, disparaissent après l'arrêt du traitement, mais pouvant, dans certains cas isolés, entraîner une insuffisance hépatique potentiellement mortelle; éruptions cutanées, rougeurs, démangeaisons ou urticaire; œdème, enflure des jambes ou prise de poids inattendue; douleur ou pression dans la poitrine, et/ou essoufflement.

Les effets suivants ont été signalés très rarement : anomalies du sang accompagnées d'un mal de gorge, de fièvre, d'ulcères dans la bouche, de saignements inhabituels ou de bleus anormaux, faible taux de globules rouges (anémie); inflammation allergique des vaisseaux sanguins (vasculite); faible taux sanguin de sodium 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 (angio-œdème); formation de cloques ou desquamation touchant une grande surface 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, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires. Vous pourriez uriner moins ou avoir l'urine foncée, un jaunissement de la peau ou des yeux. Si vous croyez avoir ces effets, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez obtenir des renseignements additionnels sur GLICLAZIDE 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 pourrait nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- 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 : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par
Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9.

Dernière révision : 5 décembre 2019

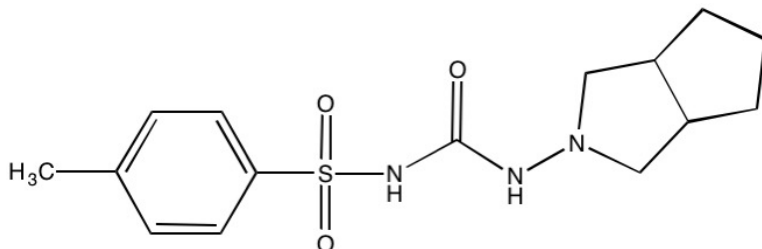
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Gliclazide

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

Structure chimique :



Formule moléculaire : C₁₅H₂₁N₃O₃S

Poids moléculaire : 323,42

Description : Le gliclazide est une poudre cristalline blanche pratiquement inodore. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et peu soluble dans l'acétone. Fonction acide pKa : 5,8; point de fusion : environ 168 °C.

Coefficient de partage :

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

Composition :

Chaque comprimé dosé à 80 mg contient : béhénate de glycéryle, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, povidone et stéarate de magnésium.

STABILITÉ ET CONSERVATION : Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C et les plaquettes alvéolées entre 15 °C et 25 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

GLICLAZIDE (gliclazide) est offert comprimé blanc à blanc cassé, rond, à bords biseautés, sécables en 4, dosés à 80 mg de gliclazide, portant le symbole « + » engravé d'un côté et la lettre « N » de l'autre. Le produit est vendu en emballages de 60 comprimés, et en flacons de 100, 500 ou 1000 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Voir article publié par HOLMES *et al.* (*Drugs* 1984)

PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN

1. Pharmacocinétique et métabolisme

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

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 plaquettaires chez l'humain. 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
2. Cela a été étudié avec quatre espèces animales différentes (singe, chien, lapin et rat) et chez l'homme après administration 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 uniques)

ESPÈCES	NOMBRE DE SUJETS	ABSORPTION T½ (h)	PIC PLASMATIQUE (h)	VOLUME DE DISTRIBUTION		DEMI-VIE PLASMATIQUE (h)	
	DOSES			(% du poids corporel)			
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 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

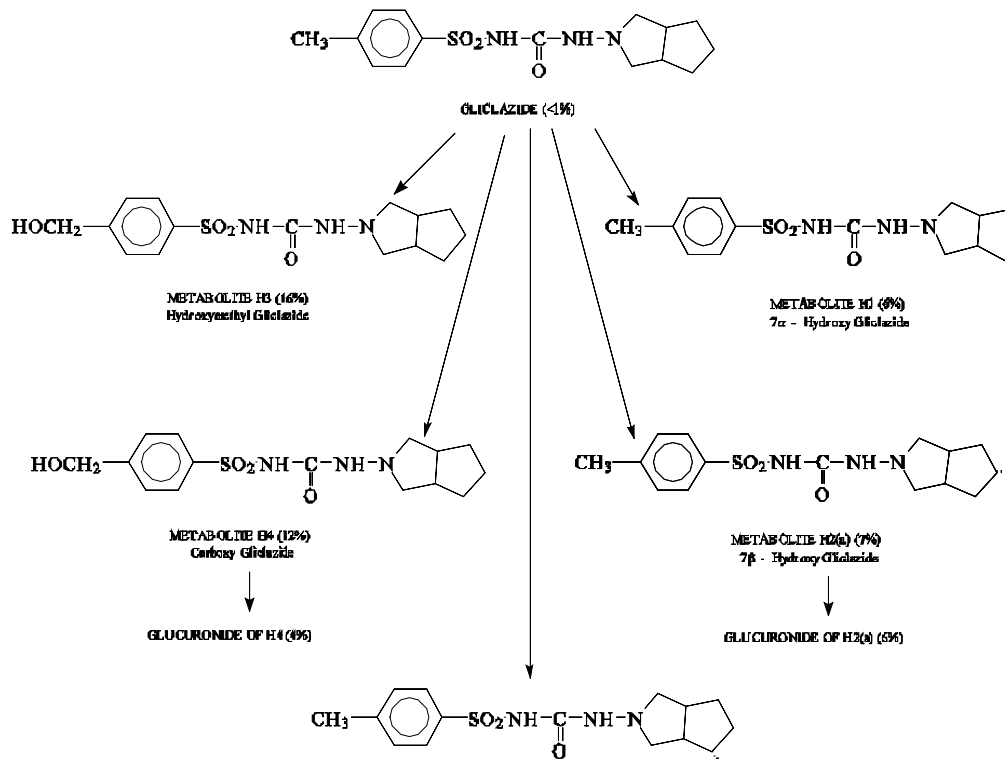
(4) = 50 mg/kg PO

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

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



Les valeurs sont exprimées en % approximatif de la dose excrété dans les urines sur 24 heures.

3. Activité hypoglycémiant

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 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 du pancréas isolé sous perfusion des rats diabétiques.

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

Au niveau extrapancréatique, 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.

4. 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.

5. Autres actions

Le gliclazide est dépourvu d'action sur le système nerveux central, le système nerveux autonome, l'appareil respiratoire, l'appareil digestif et le système cardiovasculaire.

TOXICOLOGIE

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

1. Toxicité aiguë

Espèces	Poids moyen	Nombre d'animaux par lot	DL ₅₀ mg/kg			
Souris CD-SPF	25 g	10M 10F	> 3000			
Souris ICR-HAN	20 g	10M 10F	> 4000			
Rat SD-SPF	250 g	10 M	3733	 5200 2679		
		10F	3407	 5467 2123		
Rat CFY	110 g	6 M 6 F	> 4000			
Cobaye tricolore	240 g		48 heures	10 jours		
		4M	1732	 1999 1501	1599	 2016 1269
		4F	2244	 2509 1944	2068	 2553 1675
Chien beagle	7 kg	3 M 3 F	> 3000			

La DL₅₀ est supérieure à 3000 mg/kg chez la souris, le rat et le chien (soit 750 fois la dose thérapeutique) et à 2000 mg/kg chez le cobaye (soit 500 fois la dose thérapeutique).

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

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 (2 M, 2 F) reçoivent pendant 30 jours 0, 15, 30, 45 ou 90 mg/kg/jour.

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

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

- Toxicité orale de deux mois chez le cobaye :

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

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

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

3. Toxicité chronique

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

Des lots de 20 rats (10 M, 10 F) 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 est 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 (3 M, 3 F) reçoivent 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 graves dans le groupe tolbutamide.

- L'évolution du poids et de la consommation alimentaire était comparable avec les deux substances.

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.

- Toxicité orale de 12 mois chez le chien beagle :

Des lots de 8 chiens (4 M, 4 F) reçoivent pendant 12 mois 0, 12 ou 24 mg/kg/jour de gliclazide.

Quatre animaux par groupe sont 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 (4 M, 4 F) reçoivent chaque jour pendant 12 mois 0, 20, 60 ou 180 mg/kg de gliclazide.

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

TÉRATOGENÈSE

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

- Chez la souris CD/SPF (groupes de 30 femelles), l'administration de gliclazide aux doses de 0, 50, 200 et 500 mg/kg/jour à partir de l'accouplement et pendant toute la gestation n'a pas modifié les taux de fécondation et d'avortement, et n'a eu aucun effet tératogène apparent.
- Chez le rat CFY-SPF (groupes de 20 femelles) l'administration de gliclazide aux doses de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour du 6^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 survivants 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 entraîne la maternotoxicité et l'embryotoxicité traduites par des lésions gastro-intestinales et rénales accompagnées d'anorexie et de perte de poids. Mais on n'observe aucun effet tératogène.

FERTILITÉ ET REPRODUCTION

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

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

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

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

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

MUTAGÈNESE

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).

Test 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 de 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 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 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), 1500 (DMA/2), 3000 mg/kg (DMA).

Le cyclophosphamide à 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 de carcinogénicité

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

- Le gliclazide appartient à la classe chimique des phénylesulfonylurées qui ne démontrent aucun potentiel mutagène ou carcinogène. Sa chaîne métabolique est en accord avec la chaîne métabolique générale de cette classe.
- Le gliclazide 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 collab. :
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 Diabetes Fed 1987; **32**(1):9-11
- 7 Desnoyers P, Saint-Dizier D:
The pharmacology of S 1702, a new highly effective oral antidiabetic drug with unusual properties
Arzneimittelforsch 1972; **22**:1691-1695
- 8 Duhault J, Lebon F:
Protective activity of S 1702 on the microvascular system in normal and diabetic rats
Arzneimittelforsch 1972; **22**:1686-1690
- 9 Duhault J, Regnault F, Boulanger M, Tisserand F:
Prevention of experimental obstructions in the retinal microcirculation
Ophthalmologica 1975; **170**:345-352

- 10 Futijani B, Maeda J, Tsuboi T et collab. :
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 collab. :
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 collab. :
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 Diabetes Fed 1987; **32**(1):27-29
- 19 Kosaka K et collab. :
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 collab. :
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 collab. :
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 collab. :
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
Diabetes 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 collab. :
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 collab. :
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). Servier Canada Inc, Montréal (Québec), 21 octobre 2016 (numéro de contrôle : 197558).
- 34 Étude de bioéquivalence croisée et bilatérale portant sur l'administration de comprimés à 80 mg de GLICLAZIDE et de Diamicron[®] (gliclazide) à des volontaires non à jeun. Février 1997.