

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr MINT-GLICLAZIDE MR

#### Gliclazide

Comprimés à libération modifiée  
30 mg

Comprimés sécables à libération modifiée  
60 mg

Hypoglycémiant sulfonyluré  
Agent antidiabétique oral

**Mint Pharmaceuticals Inc.**  
6575 Davand Drive  
Mississauga, Ontario  
L5T 2M3

Date de révision :  
Le 21 février 2020

N° de contrôle de la présentation : 234824

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE.....	30
RÉFÉRENCES.....	37
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>411</b>

**Pr MINT-GLICLAZIDE MR**

**Gliclazide**

**Comprimés à libération modifiée  
30 mg**

**Comprimés sécables à libération modifiée  
60 mg**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation/teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimé à libération modifiée de 30 mg	Lactose monohydraté, hypromellose et stéarate de magnésium.
Orale	Comprimé sécable à libération modifiée de 60 mg	

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

MINT-GLICLAZIDE MR (gliclazide) est indiqué pour :

Le contrôle de l'hyperglycémie du diabète sucré répondant au gliclazide, de type stable, léger, non sujet à la cétose, débutant à l'âge adulte, ou de type adulte, et qui ne peut être contrôlé par un régime alimentaire adapté et de l'exercice physique ou lorsque le traitement par l'insuline n'est pas approprié.

**Gériatrie ( $\geq 65$  ans) :**

Aucune différence significative dans l'efficacité et la tolérance n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes. Cependant, une sensibilité plus importante de certaines personnes âgées ne peut être exclue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

**Pédiatrie (< 18 ans) :**

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

MINT-GLICLAZIDE MR (gliclazide) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue ou allergie au gliclazide, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des ingrédients de ce produit (pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Diabète sucré instable et/ou insulinodépendant (Type 1), particulièrement les cas de diabète juvénile, d'acidocétose diabétique, et de pré-coma et coma diabétiques.
- Dans des conditions de stress, telles qu'une infection grave, un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
- En présence d'une insuffisance hépatique sévère (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
- En présence d'une insuffisance rénale sévère (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).
- Traitement par le miconazole (voie systémique ou gel buccal) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Grossesse et allaitement (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

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

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

Puisque les effets des agents hypoglycémiants 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.

L'utilisation de MINT-GLICLAZIDE MR n'est pas recommandée avec les médicaments contenant de l'alcool, de la phénylbutazone (par voie systémique) et du danazol, et des précautions sont requises lors de l'emploi avec la chlorpromazine, les glucocorticoïdes, la ritodrine, le salbutamol, la terbutaline et les anticoagulants (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Carcinogenèse et mutagenèse**

Voir [TOXICOLOGIE](#)

## **Endocrinien/Métabolisme**

### **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, tremblements et paresthésie ont aussi été rapportés. Toutes les sulfonylurées peuvent entraîner une hypoglycémie sévère. Les sujets particulièrement à risque sont les personnes âgées, les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, ceux qui sont affaiblis ou souffrant de malnutrition et les patients souffrant d'insuffisance surrénale primaire ou secondaire. Certains épisodes peuvent être sévères et prolongés. Une hospitalisation peut alors 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 bétabloquants.

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

Ce traitement ne doit être prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (y compris prise de petit-déjeuner). Il est important d'absorber régulièrement des hydrates de carbone en raison du risque accru de survenue d'hypoglycémie en cas de repas pris tardivement ou d'alimentation insuffisante ou déséquilibrée en hydrates de carbone. Les risques d'hypoglycémie sont accrus en présence d'un régime hypocalorique, à la suite d'un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool ou lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiants.

Les symptômes hypoglycémiques disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec d'autres sulfonylurées montre que, malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver.

En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat, voire une hospitalisation, peut s'imposer.

D'autres facteurs favorisant le risque d'hypoglycémie sont les suivants : surdosage de MINT-GLICLAZIDE MR, 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 sévère (coronaropathie sévère, insuffisance de la carotide sévère, maladie vasculaire diffuse) et l'administration concomitante de certains médicaments (voir [INTERACTIONS](#)

## MÉDICAMENTEUSES).

### **Déséquilibre glycémique :**

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. Ce phénomène est appelé échec secondaire et doit être distingué de l'échec primaire où le médicament est inefficace quand prescrit en première intention. Un ajustement approprié de la posologie et le respect des mesures diététiques doivent être considérés avant de classer le patient parmi les échecs secondaires. Si l'on observe une perte du contrôle adéquat de la réponse hypoglycémique à MINT-GLICLAZIDE MR, le traitement doit être arrêté.

Chez les patients équilibrés par le gliclazide, une perte du contrôle de la glycémie peut se produire en cas de maladie aiguë intercurrente, telle que fièvre et infection grave 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 MINT-GLICLAZIDE MR et l'administration d'insuline doivent être envisagés.

### **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 MINT-GLICLAZIDE MR doit être faite avec prudence, car elle peut provoquer des attaques de porphyrie aiguë chez les patients atteints de porphyrie.

### **Dysglycémie :**

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

### **Hématologique**

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

### **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonylurées, y compris MINT-GLICLAZIDE MR, peuvent être ralentis chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. On a observé des cas isolés

d'insuffisance hépatique avec cholestase et ictere, 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'ictere cholestatique. Par conséquent, MINT-GLICLAZIDE MR est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)).

### **Considérations périopératoires**

Chez les patients équilibrés par le gliclazide, une perte du contrôle de la glycémie peut se produire en cas de maladie aiguë intercurrente ou dans des situations de stress, telles qu'un traumatisme ou une intervention chirurgicale. Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par MINT-GLICLAZIDE MR (gliclazide) et l'administration d'insuline doivent être envisagés (voir [MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme, Déséquilibre glycémique](#)).

### **Rénal**

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonylurées, y compris MINT-GLICLAZIDE MR, 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, MINT-GLICLAZIDE MR est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)).

### **Sensibilité/résistance**

Étant donné que MINT-GLICLAZIDE MR 30 mg et 60 mg contient du lactose, l'emploi de ce médicament est contre-indiqué chez les patients qui présentent des troubles héréditaires d'intolérance au galactose, une malabsorption du glucose-galactose et un déficit en lactase de Lapp.

### **Peau**

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

### **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 systémique et l'arrêt du gliclazide. Indiquez aux patients de signaler l'apparition de cloques ou d'érosions lors de l'administration de MINT-GLICLAZIDE MR. En cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse, MINT-GLICLAZIDE MR 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. L'utilisation de l'insuline est recommandée durant la grossesse chez les femmes diabétiques (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

#### **Femmes qui allaitent :**

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

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

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

#### **Gériatrie ( $\geq 65$ ans) :**

L'efficacité et l'innocuité du 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 sévère peut être causée par tout médicament apparenté aux sulfonylurées. Les personnes âgées sont particulièrement à risque.

#### **Surveillance et essais de laboratoire**

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

L'équilibre glycémique d'un patient traité par un antidiabétique peut être modifié en cas de survenue des événements suivants : fièvre, infection, intervention chirurgicale ou utilisation concomitante de préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*). Le suivi à intervalles réguliers de ces patients est requis. Dans certains cas, il peut être nécessaire de recourir à l'insuline.

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

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

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

#### **EFFETS INDÉSIRABLES**

## **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'innocuité de la gliclazide à 30 mg a été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés chez 955 patients, dont 728 ont été traités à long terme jusqu'à 10 mois, et comparée à celle des comprimés de gliclazide à 80 mg.

Les effets indésirables du médicament les plus fréquents sont l'hypoglycémie et les troubles gastro-intestinaux (incluant douleur abdominale, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation).

Les effets indésirables graves ayant conduit à une hospitalisation lors des études cliniques sont : malaise, insuffisance rénale aiguë, thrombophlébite.

## **Réactions indésirables observées lors des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Hypoglycémie (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS)**

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

Au cours des études à long terme, le pourcentage de patients ayant présenté des épisodes hypoglycémiques a été similaire entre les patients traités par le gliclazide à 30 mg (11,6 %) et ceux traités par les comprimés de gliclazide à 80 mg (11,1 %). Cependant, le nombre d'épisodes hypoglycémiques pour 100 patients-mois était plus faible dans le groupe traité par le gliclazide à 30 mg (3,5) que dans le groupe traité par les comprimés de gliclazide à 80 mg (4,8).

L'analyse menée chez des patients âgés (plus de 65 ans) a démontré que cette population a présenté dans l'ensemble moins d'hypoglycémie que la population totale, avec une prévalence d'épisodes hypoglycémiques plus faible pour le groupe traité par le gliclazide à 30 mg (2,6 épisodes hypoglycémiques pour 100 patients-mois) que pour le groupe traité par les comprimés de gliclazide à 80 mg (4,1).

### ***Autres effets indésirables***

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques contrôlés avec le gliclazide à 30 mg ont été ceux attendus dans la population visée, soit une population dont la maladie sous-jacente est reconnue comme étant un facteur de risque athéromateux.

Les effets indésirables rapportés par au moins 1,0 % des patients diabétiques dans les études contrôlées à long terme, indépendamment de leur relation au traitement, sont listés par système

physiologique dans le Tableau 1. Les effets indésirables les plus fréquents ont été non spécifiques à la maladie, comme les infections respiratoires ou les douleurs dorsales.

**Tableau 1 – Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de diabète de type 2 au cours des études contrôlées à long terme ayant servi à comparer le gliclazide à 30 mg au gliclazide à 80 mg**

	Gliclazide à 30 mg (n=728) %	Gliclazide à 80 mg (n=734) %
<b>Mécanisme de résistance</b>		
Infection virale	7,7	5,6
Otite moyenne	1,1	0,8
<b>Système respiratoire</b>		
Rhinite	4,4	4,6
Bronchite	4,4	4,6
Pharyngite	4,3	3,5
Infection des voies respiratoires supérieures	3,3	3,7
Toux	2,1	2,0
Pneumonie	1,5	1,4
Sinusite	1,5	1,1
<b>Système musculosquelettique</b>		
Douleur dorsale	5,2	4,1
Arthralgie	3,0	3,5
Arthrose	2,2	2,2
Arthrite	1,4	2,3
Tendinite	1,1	1,0
Myalgie	2,3	1,5
<b>Phénomène consécutif</b>		
Blessure infligée	4,3	4,5
<b>Organisme entier</b>		
Mal de tête	3,8	4,6
Asthénie	2,2	2,6
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Hypertension	3,2	3,7
Angine de poitrine	2,1	2,2
Œdème aux jambes	1,2	1,4
<b>Système urinaire</b>		
Infection des voies urinaires	2,6	3,0
<b>Système gastro-intestinal</b>		
Diarrhée	2,5	2,0
Constipation	1,6	1,3
Gastrite	1,2	0,5
Gastroentérite	1,1	1,5
Nausées	1,1	0,7
Douleurs abdominales	1,1	1,4
<b>Système nerveux périphérique, central</b>		

**Tableau 1 – Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients atteints de diabète de type 2 au cours des études contrôlées à long terme ayant servi à comparer le gliclazide à 30 mg au gliclazide à 80 mg**

	Gliclazide à 30 mg (n= 728)	Gliclazide à 80 mg (n=734)
	%	%
Étourdissement	2,2	2,3
Névralgie	1,2	0,7
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Hypoglycémie	11,6	11,1
Hyperglycémie	1,9	2,2
Trouble du métabolisme lipidique	1,4	0,5
Hyperlipémie	1,0	0,8
<b>Troubles de la peau et annexes cutanées</b>		
Dermatite	1,6	1,2
Éruption cutanée	1,0	1,2
Affection cutanée	1,9	2,0
Prurit	1,0	0,4
<b>Troubles de la vue</b>		
Conjonctivite	1,0	0,8
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	1,9	1,2
Insomnie	1,1	2,0

L'analyse des effets indésirables au sein de sous-populations a donné des résultats similaires à ceux obtenus pour l'ensemble de la population, démontrant que le sexe, l'âge et l'insuffisance rénale n'avaient aucune influence significative sur le profil d'innocuité de 30 mg.

### **Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Les effets indésirables autres que ceux déjà mentionnés spécifiquement dans cette monographie de produit et qui ont été rapportés dans le cadre d'études à long terme avec le gliclazide à 30 mg par plus d'un patient et/ou qui ont été antérieurement rapportés avec les comprimés de gliclazide à 80 mg ou avec d'autres médicaments apparentés aux sulfonylurées sont les suivants (relation au médicament non prouvée pour tous les cas) :

***Organisme entier*** : allergie, syndrome du canal carpien, douleur à la poitrine, fièvre, infection, infection fongique, douleur aux jambes, malaise, douleur, prise de poids.

***Système cardiovasculaire*** : artérite, insuffisance cardiaque, trouble vasculaire cérébral, trouble coronaire, épistaxis, hypotension, infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie, thrombophlébite, trouble veineux.

***Système nerveux périphérique, central*** : anxiété, confusion, dépression, insomnie, nervosité, neuropathie.

***Système endocrinien*** : hypothyroïdie. Une diminution de l'absorption d'iode radioactif par la glande thyroïde a été rapportée avec d'autres sulfonylurées. Cela n'a pas été observé avec les

comprimés de gliclazide à 80 mg lors d'une étude chez 15 patients.

**Système gastro-intestinal** : douleurs abdominales, fissure anale, augmentation de l'appétit, colite, ulcère duodénal, plénitude épigastrique, incontinence fécale, flatulences, irritation gastrique, reflux gastro-œsophagien, néoplasme gastro-intestinal bénin, hémorroïdes, méléna, sécheresse buccale, œsophagite, hypersalivation, douleur dentaire, troubles dentaires, vomissements. Ces réactions sont généralement fonction de la dose et peuvent disparaître lorsque la dose est diminuée.

**Ouïe et système vestibulaire** : baisse de l'ouïe, acouphène.

**Foie et système biliaire** : augmentation des enzymes du foie, hépatite, hépatomégalie.

**Métabolisme et nutrition** : goutte, glycosurie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, soif. Des cas de porphyrie hépatique et de réactions de type disulfirame ont été associés aux sulfonylurées. L'expérience clinique, à ce jour, a montré une faible incidence de réactions de type disulfirame avec les comprimés de gliclazide à 80 mg.

**Système musculosquelettique** : arthropathie, bursite, hernie congénitale, douleurs squelettiques, malformation de la colonne vertébrale.

**Système reproducteur** : balanoposthite, néoplasme bénin du sein chez la femme, impuissance, mastite, troubles menstruels, troubles prostatiques, vaginite.

**Système respiratoire** : asthme, dyspnée, trachéite.

**Peau et annexes cutanées** : dermatite fongique, eczéma, érythème, hyperkératose, éruption maculopapuleuse ou morbilliforme, affection des ongles, onychomycose, prurit, sécheresse de la peau, ulcération de la peau, urticaire. Ces réactions peuvent persister durant le traitement qui doit alors être interrompu. Des cas de porphyrie tardive et de photosensibilité ont aussi été associés aux sulfonylurées.

**Système urinaire** : albuminurie, cystite, nycturie, polyurie, calcul rénal, kyste rénal.

**Vue** : cataracte, hémorragie conjonctivale, diplopie, glaucome, larmoiement anormal, troubles de la rétine, vision anormale, affections du corps vitré, xérophthalmie.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Le profil d'anomalies préalablement observées lors de tests en laboratoire avec les comprimés de gliclazide à 80 mg a été semblable à celui rapporté avec les autres sulfonylurées. Des élévations occasionnelles, légères à modérées, des enzymes hépatiques, de la LDH et de la créatinine, ainsi qu'une baisse de la natrémie ont été observées. Ces anomalies, souvent rencontrées chez des patients diabétiques traités ou non traités, sont rarement associées à des symptômes cliniques et ne sont généralement pas considérées comme étant liées au médicament. Comme avec tout médicament hypoglycémiant apparenté aux sulfonylurées, quelques rares cas de leucopénie, d'agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés avec les comprimés de gliclazide à 80 mg. Aucune anomalie des tests en laboratoire, autres que celles déjà rapportées avec les comprimés de gliclazide à 80 mg, n'a été observée au cours des essais cliniques contrôlés effectués avec le gliclazide à 30 mg.

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

Depuis la commercialisation de la gliclazide, des troubles gastro-intestinaux, tels les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la dyspepsie, les diarrhées et la constipation, ont été rapportés. Des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés, tels que éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème de Quincke, érythème, éruptions maculopapuleuses et réactions bulleuses (telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la pemphigoïde bulleuse) et des éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés.

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

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves**

L'utilisation concomitante de miconazole et de gliclazide est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS)

#### Apercu

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, AINS, fibrates, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, salicylés, probénécide, bêtabloquants, agents antifongiques de type azole (préparations orales et parentérales), antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et clarithromycine. 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 (thiazidiques, furosémide), les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux (œstroprogesteratifs), la chlorpromazine, la ritodrine, le salbutamol, la terbutaline 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.

Les sulfonylurées peuvent potentialiser l'action des anticoagulants. Un ajustement de la dose d'anticoagulant peut s'avérer nécessaire.

### Interactions avec d'autres médicaments

**Tableau 2 – Interactions potentielles ou établies avec d'autres médicaments**

Gliclazide	Référence	Effet	Commentaire clinique
<b>Miconazole</b> (voie systémique, gel buccal)	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Association contre-indiquée</u> . Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.
<b>Phénylbutazone</b> (voie systémique)	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Association déconseillée</u> . Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées (déplacement de leurs liaisons aux protéines plasmatiques et /ou diminution de leur élimination). Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire sinon prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance; adapter, s'il y a lieu, la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.
<b>Autres antidiabétiques</b> (insuline, acarbose, biguanides)	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> . Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>Bêtabloquants</b>	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> . Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>Fluconazole</b>	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> . Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine</b>	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> . Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>Antagonistes des récepteurs H2</b>	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> . Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>IMAO</b>	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> . Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>Sulfonamides</b>	C	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u> . Du fait de la majoration de l'effet

Gliclazide	Référence	Effet	Commentaire clinique
			hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</b>	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi.</u> Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>Clarithromycine</b>	T	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Association nécessitant des précautions d'emploi.</u> La clarithromycine peut potentialiser l'action hypoglycémante des sulfonylurées.
<b>Danazol</b>	E	Entraîne une augmentation de la glycémie	<u>Association déconseillée à cause d'un effet diabétogène du danazol.</u>  Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique et urinaire.  Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt
<b>Chlorpromazine (neuroleptiques)</b>	E	Entraîne une augmentation de la glycémie	<u>Association nécessitant des précautions d'emploi.</u> À fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline).  Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt.
<b>Glucocorticoïdes</b> (voies systémique et locale : intra-articulaire, cutanée et préparations rectales) et tétracosactide		Entraîne une augmentation de la glycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi.</u> Élévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).  Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après leur arrêt.
<b>Ritodrine, salbutamol, terbutaline :</b> (voie i.v.)	E	Entraîne une augmentation de la glycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi.</u> Élévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants. Renforcer la surveillance glycémique. Passer éventuellement à l'insuline, si nécessaire.
<b>Anticoagulants</b> (warfarine et autres)	E	Majoration de l'effet anticoagulant	<u>Associations à prendre en compte.</u> Les sulfonylurées peuvent entraîner une majoration de l'effet anticoagulant pendant le traitement.

Gliclazide	Référence	Effet	Commentaire clinique
			Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.
<b>Médicaments contenant de l'alcool</b>	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	Une intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame : rougeurs, sensation de chaleur, vertige, nausées et occasionnellement tachycardie) peut survenir chez les patients traités par des sulfonylurées.
<b>Fluoroquinolones</b>	T	Augmente le risque de dysglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi.</u> Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique.

Légende : E = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

### **Interactions avec les aliments**

Il n'y a pas d'interaction établie avec les aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Millepertuis

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

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Il n'y a pas d'interaction établie avec les épreuves de laboratoire.

### **Interactions médicament-mode de vie**

Ce traitement ne doit être prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (y compris prise d'un petit-déjeuner). Il est important d'absorber régulièrement des hydrates de carbone, le risque d'hypoglycémie étant majoré en cas de repas pris tardivement, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone. L'hypoglycémie est davantage susceptible de survenir en période de régime hypocalorique et après un effort important ou prolongé.

Une intolérance à l'alcool (réaction de type disulfirame : rougeurs, sensation de chaleur, vertige, nausées et occasionnellement tachycardie) peut survenir chez les patients traités avec des sulfonylurées. L'alcool augmente la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation), pouvant faciliter la survenue d'un coma hypoglycémique. Évitez la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

Le traitement par MINT-GLICLAZIDE MR 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 ou d'utilisation de machines, spécialement en début de traitement.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations relatives à la posologie**

La dose appropriée de MINT-GLICLAZIDE MR (gliclazide) doit être déterminée pour chaque patient sur la base de mesures fréquentes de la glycémie pendant l'ajustement de la dose et au cours du traitement d'entretien.

La dose quotidienne de MINT-GLICLAZIDE MR peut varier de 30 à 120 mg en une seule prise par jour (c.-à-d., un demi-comprimé à 2 comprimés de MINT-GLICLAZIDE MR à 60 mg, ou 1 à 4 comprimés de MINT-GLICLAZIDE MR à 30 mg).

### **Dose recommandée et adaptation posologique**

La dose initiale recommandée de MINT-GLICLAZIDE MR est de 30 mg par jour, soit un demi-comprimé MINT-GLICLAZIDE MR à 60 mg ou un comprimé MINT-GLICLAZIDE MR à 30 mg, même chez les patients âgés (plus de 65 ans).

Une seule prise quotidienne assure un contrôle efficace de la glycémie. La posologie peut varier de 30 mg à 90 mg, ou même 120 mg par jour en une seule prise. La dose quotidienne ne doit pas excéder 120 mg.

L'ajustement de la dose doit se faire par paliers de 30 mg en fonction de la réponse glycémique. Les paliers doivent être espacés d'au moins deux semaines.

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, le patient devra être avisé de sauter la dose manquante et de prendre la dose suivante le lendemain, à l'heure habituelle. La dose prise le lendemain ne devra pas être augmentée pour tenir compte de la dose oubliée.

### **Administration**

Il est recommandé de prendre le traitement au moment du petit-déjeuner. Les comprimés de 30 mg ne peuvent pas être coupés en deux et doivent être avalés en entier. Les comprimés à 60 mg peuvent être coupés en deux. Les deux comprimés de 30 mg et 60 mg ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

- Les patients nouvellement traités doivent débuter avec une dose de 30 mg et bénéficieront d'un ajustement de la dose jusqu'à la dose appropriée.
- Un comprimé MINT-GLICLAZIDE MR à 60 mg est équivalent à deux comprimés MINT-GLICLAZIDE à 30 mg. La sécabilité du comprimé à libération modifiée MINT-GLICLAZIDE à 60 mg permet l'utilisation d'une dose de 30 mg avec un demi-comprimé et de 90 mg avec un comprimé et demi.
- Un demi-comprimé de MINT-GLICLAZIDE à 60 mg ou un comprimé MINT-GLICLAZIDE à 30 mg correspondent à un comprimé MINT-GLICLAZIDE à 80 mg.
- MINT-GLICLAZIDE MR peut prendre le relais d'un traitement antidiabétique sans période de transition. En cas de remplacement d'une sulfonylurée hypoglycémiant à demi-vie prolongée (p. ex., chlorpropamide), les patients devront être attentivement suivis (pendant 1 à 2 semaines) afin d'éviter la survenue d'une hypoglycémie en raison de la possibilité d'effets résiduels du traitement précédent.

### **Sujets âgés**

Aucune différence significative dans l'efficacité et la tolérance n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes. Cependant, une sensibilité plus importante de certaines personnes âgées ne peut être exclue. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, il convient d'initier le traitement par MINT-GLICLAZIDE MR à la dose de 30 mg et d'ajuster la posologie prudemment.

## **Insuffisance rénale ou hépatique**

Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il convient d'initier le traitement par MINT-GLICLAZIDE MR à la dose de 30 mg et d'ajuster la posologie prudemment (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions hypoglycémiques).

## **Patients traités à l'insuline**

Les diabétiques adultes, sans acidocétose ou antécédents de décompensation métabolique et dont les besoins en insuline sont inférieurs à 40 unités par jour peuvent être traités par MINT-GLICLAZIDE MR après l'arrêt de l'insuline.

Si on envisage de remplacer, chez ce type de patient, le traitement par l'insuline par MINT-GLICLAZIDE MR, il faudra interrompre le traitement à l'insuline pour une période de 2 ou 3 jours afin de déterminer si un traitement autre qu'un régime diététique et de l'exercice physique est requis. Durant cette période sans insuline, tester les urines du patient au moins 3 fois par jour pour contrôler la présence éventuelle de glucose et de corps cétoniques et surveiller étroitement les résultats. L'apparition d'une cétonurie importante accompagnée de glycosurie dans les 12 à 24 heures suivant l'interruption du traitement à l'insuline suggère fortement que le patient est sujet à la cétose et écarte la possibilité de remplacer l'insuline par une sulfonylurée.

## **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 d'hypoglycémie comprennent dans les cas les moins sévères : transpiration, rougeurs ou pâleur, engourdissement, frissons, faim, tremblements, maux de tête, étourdissements, accélération du pouls, palpitations, augmentation de la pression artérielle et appréhension. Dans les cas plus sévères, un coma survient.

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

### **Traitement du surdosage**

Arrêter le traitement et traiter l'hypoglycémie en administrant 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 souffrant de malnutrition. Des perfusions continues de dextrose pendant plusieurs heures ou plusieurs jours peuvent être nécessaires.

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

danger.

Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient.

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

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

MINT-GLICLAZIDE MR (gliclazide) est un agent hypoglycémiant apparenté aux sulfonylurées. L'action hypoglycémiante de MINT-GLICLAZIDE MR est liée à une amélioration de la sécrétion insulinique par les cellules bêta fonctionnelles du pancréas. Il potentialise la sécrétion d'insuline et en améliore la dynamique. L'augmentation des réponses postprandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C persiste après deux années de traitement. Le gliclazide a des effets extrapancréatiques. Ces effets métaboliques s'accompagnent d'effets hémovasculaires. Cependant, le mécanisme d'action lié à ces effets est encore mal compris. La signification clinique de ces effets n'a pas été établie.

***Effets sur la sécrétion d'insuline.*** Chez le diabétique de type 2, le gliclazide restaure le premier pic d'insulinosécrétion en présence de glucose et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion. Une augmentation significative de la réponse insulinique est observée en réponse à un repas ou un apport en glucose.

***Effets extrapancréatiques.*** Il a été démontré que le gliclazide augmente la sensibilité périphérique à l'insuline.

- Au niveau du muscle : l'absorption du glucose sous l'action de l'insuline, mesurée durant un clamp euglycémique hyperinsulinique, est significativement accrue (+35 %), en raison d'une amélioration de la sensibilité périphérique à l'insuline. Cela entraîne un meilleur contrôle du diabète. Le gliclazide agit principalement en potentialisant l'action de l'insuline sur la glycogène-synthétase musculaire. De plus, les résultats des études sur le muscle sont cohérents avec une action post-transcriptionnelle du gliclazide sur les transporteurs du glucose GLUT4.
- Au niveau du foie : des études sur le cycle du glucose montrent que le gliclazide diminue la production hépatique de glucose, entraînant une amélioration de la glycémie à jeun.

***Effets hémovasculaires.*** Le gliclazide diminue le processus de microthrombose par deux mécanismes qui peuvent être impliqués dans les complications du diabète :

- Une inhibition partielle de l'agrégation et de l'adhésivité plaquettaires, avec une diminution des marqueurs de l'activation plaquettaire (bêta thromboglobuline, thromboxane B2);
- Une restauration de l'activité fibrinolytique de l'endothélium vasculaire avec une augmentation de l'activité t-PA.

**Effets antioxydants.** Une étude clinique contrôlée chez des patients diabétiques a confirmé les effets antioxydants du gliclazide qui avaient déjà été démontrés en pharmacologie clinique : réduction des taux plasmatiques de lipides peroxydés et augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase érythrocytaire.

## **Pharmacodynamique**

### **Activité hypoglycémiante**

Le principal mécanisme d'action du gliclazide consiste en une augmentation du potentiel de sécrétion insulinique des cellules bêta du pancréas en situation d'hyperglycémie. Cet effet du gliclazide sur la sécrétion insulinique est maintenu durant le traitement à long terme chez des patients souffrant de diabète de type 2. Les effets suivants ont été observés après administration de gliclazide :

- une baisse uniforme et significative de la glycémie à jeun;
- une diminution de plus de 1 % du taux moyen d'hémoglobine glyquée;
- une inhibition de 12 % à 27 % de l'augmentation de la glycémie après un repas normal ou une charge de glucose par voie orale.

Une augmentation légère et transitoire des taux moyens d'insuline plasmatique à jeun a occasionnellement été rapportée avec le gliclazide.

Concernant la nature biphasique de la sécrétion insulinique, le pic initial, qui est sévèrement diminué dans le diabète de type 2, est amélioré avec le gliclazide.

Au-delà de l'effet du gliclazide sur la sécrétion insulinique, des effets extrapancréatiques ont aussi été mis en évidence. Le gliclazide améliore la sensibilité périphérique à l'insuline et augmente le taux d'utilisation du glucose.

- À l'aide de clamps euglycémiques hyperinsuliniques chez des patients diabétiques de type 2 obèses et non obèses, il a été démontré que le gliclazide, après 3 mois de traitement, augmente la vitesse de disparition et la clairance métabolique du glucose aux paliers les plus élevés de perfusion d'insuline (100 et 300 mU/kg/h).
- Comparativement au régime diététique, le gliclazide augmente aussi le métabolisme du glucose stimulé par l'insuline après 8 semaines de traitement en potentialisant l'action de l'insuline sur la glycogène-synthétase du muscle squelettique.

Des études sur le turn-over du glucose ont aussi montré une diminution marquée (28 % à 50 %) de la production hépatique basale de glucose, mesurée par la méthode du marquage, après 3 mois de traitement.

### **Activité hémovasculaire**

Le gliclazide possède des propriétés antiplaquettaires indépendantes de son action antidiabétique et améliore le potentiel fibrinolytique chez les patients diabétiques.

- De nombreuses études ont montré les effets inhibiteurs du gliclazide sur l'agrégation et l'hyperadhésivité plaquettaires.
- Une diminution statistiquement significative de 22 % de l'agrégation plaquettaire induite par le

collagène a été observée après 3 et 6 mois de traitement avec le gliclazide chez 15 patients préalablement équilibrés sous glibenclamide. Une inhibition de la concentration-dépendante de l'agrégation plaquettaire induite par le FAP (facteur d'activation plaquettaire) a aussi été rapportée avec le gliclazide *in vitro* dans du plasma riche en plaquettes provenant de sujets sains et de patients souffrant de diabète de type 2. Enfin, une baisse cohérente des marqueurs de l'activation plaquettaire (p. ex., taux de bêta thromboglobuline et de thromboxane B2) a été observée avec le gliclazide indépendamment de l'amélioration ou non de l'équilibre glycémique.

- Substituer le traitement par le chlorpropamide pour un traitement par le gliclazide chez des patients traités depuis plusieurs années entraîne une normalisation de l'activité t-PA, maintenue sur une période de 24 à 48 mois. Cela a été confirmé par 2 études chez des diabétiques de type 1 et chez des diabétiques de type 2 traités par le glibenclamide; dans les deux cas, l'ajout du gliclazide à l'insuline ou le passage à cette sulfonylurée a été suivi d'une augmentation significative de la t-PA et de l'activité du système fibrinolytique intrinsèque.

### **Activité antioxydante**

Le gliclazide est un puissant capteur de radicaux libres, un effet qui a été démontré à la fois *in vitro* et chez le patient. Chez 17 patients diabétiques de type 2 passés sous gliclazide et examinés à intervalles réguliers sur une période de 36 semaines, une baisse significative des lipides peroxydés et des IgG lésés a été observée. Ces effets du gliclazide sur le stress oxydatif ont été confirmés dans une étude à double insu chez des patients diabétiques. Une baisse fortement significative et prolongée des taux de lipides peroxydés et une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase érythrocytaire ont été obtenues avec le gliclazide, mais pas avec le glibenclamide.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption :**

Le gliclazide est lentement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal (biодisponibilité absolue moyenne de 97 %).

Après administration, les concentrations plasmatiques augmentent graduellement et la concentration maximale est généralement atteinte après environ 6 heures, avec un plateau qui se maintient pendant 4 à 6 autres heures. La variabilité intra-individuelle est faible. La consommation d'aliments n'affecte pas le taux et la vitesse d'absorption. La relation entre la dose administrée et l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps est linéaire. Des cinétiques linéaires ont été observées avec les comprimés à libération modifiée de gliclazide à 30 mg et ce, jusqu'à la dose de 120 mg.

#### **Distribution :**

Le volume de distribution est relativement faible, ce qui peut être partiellement expliqué par une forte liaison protéique (environ 95 %).

Une seule prise quotidienne de gliclazide à 30 mg maintient des concentrations plasmatiques de gliclazide efficaces pendant 24 heures.

#### **Métabolisme :**

Bien que plus de 90 % du gliclazide inchangé se retrouve dans le plasma après administration orale, il est fortement métabolisé et peu de composé inchangé (< 1 %) se retrouve dans les urines. Six principaux métabolites ont été identifiés dans les urines, essentiellement des dérivés oxydés et hydroxylés, et deux conjugués glucuroniques. Aucun métabolite actif n'a été détecté dans le plasma.

#### **Excrétion :**

Les métabolites et produits de conjugaison du gliclazide sont principalement (60 à 70 %) éliminés par voie urinaire, avec environ 10 à 20 % éliminés par voie fécale. La demi-vie moyenne d'élimination est de 16 heures (intervalle de 12 à 20 heures).

#### **Populations et affections particulières**

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du gliclazide chez les enfants n'ont pas été établies. L'utilisation de MINT-GLICLAZIDE MR n'est donc pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

**Gériatrie :** Aucune modification cliniquement significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée chez les patients âgés.

**Sexe :** Aucune relation significative n'a été trouvée entre les paramètres pharmacocinétiques et les covariables sexe, poids et clairance de la créatinine.

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante contrôlée (15 °C-30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux.

Les médicaments non utilisés ne doivent pas être jetés dans les canalisations ou dans les ordures ménagères.

#### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Pas d'exigences particulières.

#### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Présentation**

MINT-GLICLAZIDE MR à 30 mg est présenté sous forme de comprimés blancs, en forme de capsule biconvexe, portant la gravure « GLI 30 » sur une face et rien sur l'autre face. Chaque comprimé renferme 30 mg de gliclazide.

MINT-GLICLAZIDE MR à 60 mg est présenté sous forme de comprimés blancs, de forme ovale et biconvexe avec une profonde rainure de sécabilité des deux côtés, et portant la gravure « GLI » et « 60 » de part et d'autre de la rainure sur les deux faces. Chaque comprimé renferme 60 mg de gliclazide.

#### **Composition :**

Chaque comprimé MINT-GLICALZIDE MR à 30 mg contient :

Substance médicamenteuse : 30 mg de gliclazide

Excipients : lactose monohydraté, hypromellose et stéarate de magnésium

Chaque comprimé MINT-GLICLAZIDE MR à 60 mg contient :

Substance médicamenteuse : 60 mg de gliclazide

Excipients : hypromellose, lactose monohydraté et stéarate de magnésium

**Conditionnement :**

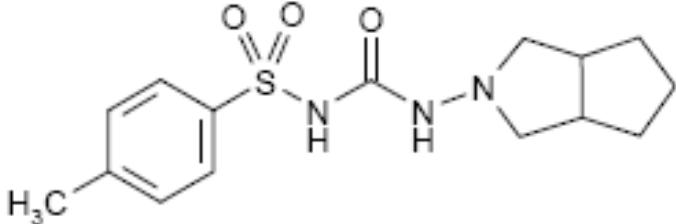
MINT-GLICLAZIDE MR à 30 mg est offert en flacons de PEHD de 100 comprimés.

MINT-GLICLAZIDE MR à 60 mg est offert en flacons de PEHD de 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Gliclazide
Nom chimique :	1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulphonyl]urée (Pharmacopée Européenne)
Formule moléculaire	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
Masse moléculaire :	323,4 g/mol
Formule développée :	 The chemical structure shows a central imidazolidine ring system. Attached to the 1-position is a 4-methylphenyl group (-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> ). Attached to the 3-position is a sulfonyl group (-SO <sub>2</sub> -NH-C(=O)-NH-) and a 4-methylphenyl group (-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> ). The nitrogen atoms of the imidazolidine ring are also part of amide groups.
Propriétés physicochimiques :	
Apparence physique :	poudre blanche ou presque blanche.
Solubilité :	pratiquement insoluble dans l'eau; facilement soluble dans le chlorure de méthylène; assez soluble dans l'acétone; peu soluble dans l'éthanol à 96 %
Fonction acide pKa :	5,6
Au total, le coefficient de distribution du gliclazide entre l'eau et l'éthanol au pH 7,4 (Log D <sub>pH 7,4</sub> ) et de 0,4	
Point de fusion :	Environ 168 °C

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Deux études de bioéquivalence ont été menées (à jeun et non à jeun) selon les protocoles suivants :

#### (1) Étude numéro 1548 :

Une étude de type croisé, à répartition aléatoire, a été menée en insu auprès de 24 volontaires en santé et à jeun des deux sexes dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés sécables à libération modifiée de gliclazide (1 x 60 mg) (Mint Pharmaceuticals Inc.) à celle des comprimés sécables à libération modifiée DIAMICRON®MR (1 X 6 mg) (gliclazide, Servier Canada Inc.). Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau qui suit.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Gliclazide (1 x 60 mg)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	39971,15 42957,82 (37,64)	40566,41 43152,97 (34,43)	98,53	92,94 - 104,46
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	42450,04 46283,71 (41,36)	43316,29 46850,55 (38,89)	98,00	92,05 - 104,33
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1879,35 1943,87 (25,05)	1626,14 1668,05 (23,09)	115,57	107,69 - 124,03
T <sub>max</sub> § (h)	6,00 (4,00 - 10,00)	5,00 (4,00 - 14,03)		
T <sub>½</sub> € (h)	16,69 (35,59)	17,24 (32,83)		

\* Comprimés sécables à libération modifiée de gliclazide à 60 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.).

† Comprimés sécables à libération modifiée <sup>Pr</sup> DIAMICRON® MR à 60 mg (Servier Canada Inc.) achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

(2) Étude numéro 1549 :

Une étude de type croisé, à répartition aléatoire, a été menée en insu auprès de 24 volontaires en santé et non à jeun des deux sexes dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés sécables à libération modifiée de gliclazide (1 x 60 mg) (Mint Pharmaceuticals Inc.) à celle des comprimés sécables à libération modifiée DIAMICRON®MR (1 X 6 mg) (gliclazide, Servier Canada Inc.). Les résultats de l'étude sont présentés dans le tableau qui suit.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Gliclazide (1 x 60 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	39062,70 43017,53 (49,15)	39309,98 43103,72 (47,49)	99,37	96,02 - 102,84
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	40870,68 45744,57 (59,67)	41281,99 44920,92 (55,73)	99,00	95,43 - 102,72
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2616,53 2696,65 (23,99)	2237,34 2352,08 (29,84)	116,95	107,82 - 126,86
T <sub>max</sub> ‡ (h)	5,01 (4,00 - 12,00)	6,00 (4,00 - 14,00)		
T <sub>½</sub> § (h)	15,36 (34,59)	16,12 (33,50)		

\* Comprimés sécables à libération modifiée de gliclazide à 60 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.).

† Comprimés sécables à libération modifiée Pr DIAMICRON® MR à 60 mg (Servier Canada Inc.) achetés au Canada.

‡ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

§ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

Deux études cliniques pivots contrôlées impliquant un total de 888 patients diabétiques de type 2, ont été menées au cours du développement initial de la formulation à libération modifiée (MR pour *modified release*) du gliclazide.

La première étude était un essai comparatif de phase II, multicentrique, aléatoire et à double insu conçu pour évaluer la relation dose/efficacité de la formulation MR administrée une fois par jour et pour déterminer la dose minimale efficace. Un placebo et cinq doses de gliclazide MR (15, 30, 60, 90 et 135 mg) ont été évalués sur une période de 8 semaines chez 224 patients (35 à 39 patients par groupe). La plus faible dose testée (15 mg une fois par jour) a légèrement diminué la glycémie à jeun, mais son effet sur le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'était pas cliniquement significatif. La première dose de gliclazide MR démontrant une efficacité cliniquement pertinente sur les deux paramètres a été celle de 30 mg une fois par jour. Pour les doses de plus de 30 mg, l'efficacité de la

formulation du gliclazide MR a été confirmée avec une bonne acceptabilité clinique et biologique. Cette étude a donc démontré qu'une dose de 30 mg de gliclazide MR administrée une fois par jour est la dose minimale efficace pour initier un traitement chez les patients diabétiques de type 2.

La seconde étude était un essai multinational comparatif de grande envergure, de phase III, aléatoire et à double insu, visant à démontrer l'équivalence thérapeutique du gliclazide MR par rapport à la formulation traditionnelle de gliclazide à 80 mg à libération immédiate. Un total de 664 patients ont été randomisés en deux groupes parallèles, soit un groupe pour le gliclazide 80 mg (336 patients) et un groupe pour le gliclazide MR 30 mg (328 patients). Après une période de 4 mois d'augmentation graduelle de la dose permettant un titrage sur mesure pour chaque patient, une période d'entretien de 6 mois a débuté. Le gliclazide à 80 mg était administré à des doses de 80, 160, 240 ou 320 mg/jour, les doses de plus de 80 mg étant administrées en deux prises quotidiennes; le gliclazide MR à 30 mg était toujours pris une fois par jour, au petit-déjeuner, à des doses de 30, 60, 90 ou 120 mg/jour. L'étude a démontré qu'après 10 mois de traitement, le gliclazide MR à 30 mg est au moins aussi efficace que le gliclazide à 80 mg pour contrôler les taux d'HbA1c et de glycémie à jeun chez des patients diabétiques de type 2. L'équivalence thérapeutique a en fait été obtenue avec des doses quotidiennes plus faibles de la formulation MR dosée à 30 mg de gliclazide, produisant un effet semblable à celui de la formulation de libération immédiate de gliclazide dosée à 80 mg. L'innocuité générale de deux formulations était bonne, sans différence au niveau du type ou de l'incidence des effets indésirables. Concernant la survenue d'hypoglycémie, le nombre de patients ayant présenté des épisodes hypoglycémiques a été pratiquement identique dans les deux groupes. Cependant, le nombre d'épisodes hypoglycémiques a été plus faible dans le groupe traité par le gliclazide MR que dans le groupe traité par le gliclazide à 80 mg.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### PHARMACOLOGIE ANIMALE

#### Pharmacocinétique et métabolisme

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

**Tableau 3 - CINÉTIQUE SANGUINE DU GLICLAZIDE (PO)  
POUR DIFFÉRENTES ESPÈCES (PO)**  
**(doses uniques)**

Espèces	Nombre d'animaux Doses (mg/kg)	Absorption T <sub>1/2</sub> (h)	Temps au pic plasmatique (h)	Volume de distribution (% poids)	Demi-vie plasmatique (h)
Singe	4 3 et 50 mg/kg	0,3 <sup>1</sup>	1-2 <sup>1</sup>	24,4 <sup>1</sup> 108 <sup>4</sup>	2,9 <sup>1</sup> 6,2 <sup>4</sup>
Chien Beagle	3 3 et 50 mg/kg	0,7 <sup>1</sup>	2-6 <sup>1</sup>	21,3 <sup>1</sup> 22 <sup>4</sup>	10,7 <sup>1</sup> 9,9 <sup>4</sup>
Lapin	5 10 et 25 mg/kg	0,7 <sup>2</sup>	3 <sup>2</sup>	30,8 <sup>2</sup> 51,8 <sup>3</sup>	3,9 <sup>2</sup> 5,9 <sup>3</sup>
Rat	5 10 mg/kg	0,5 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>	53,8 <sup>2</sup> -	2,5 <sup>2</sup> -

*PO: per os*

<sup>1</sup> = 3 mg/kg PO

<sup>3</sup> = 25 mg/kg PO

<sup>2</sup> = 10 mg/kg PO

<sup>4</sup> = 50 mg/kg PO

Le gliclazide est rapidement absorbé chez toutes les espèces, avec un pic plasmatique observé entre 1 et 6 heures. Plus de 90 % du gliclazide se retrouve sous forme inchangée dans le plasma. L'élimination du plasma est monophasique avec des variations entre les espèces concernant la demi-vie.

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

Le médicament est intensivement métabolisé en au moins 5 métabolites et peu de composés inchangés sont excrétés dans les urines.

### **Activité hypoglycémiante**

L'action hypoglycémiante du gliclazide a été observée chez le rat, le lapin, le cobaye et le chien après administration intraveineuse ou orale. Le degré et la durée de ces effets sont fonction de la dose.

La comparaison des DE 30 indique que le gliclazide est 9 fois plus actif que le tolbutamide chez le lapin et 25 fois plus actif chez le rat. La durée d'action du gliclazide est également supérieure à celle du tolbutamide.

Le gliclazide stimule la sécrétion insulinique et restaure en particulier le pic précoce dans le pancréas isolé perfusé de rats diabétiques.

Cette action insulinotrope est liée au transport de calcium dans la cellule pancréatique. 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 de 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 de l'insuline est présente dans le milieu.

### **Activité hémovasculaire**

Le gliclazide retarde le développement du thrombus mural qui se forme après une lésion électrique de l'endothélium vasculaire chez le rat et augmente sa vitesse de désagrégation.

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

Ces propriétés peuvent être expliquées par son mécanisme d'action sur :

- le comportement plaquettaire : baisse de l'adhésivité plaquettaire chez le lapin diabétique et de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou le collagène chez le lapin.
- l'équilibre des prostaglandines : inhibition de la libération d'acide arachidonique et de la synthèse de thromboxane *in vitro* et augmentation de la production de PGI2.
- la fibrinolyse pariétale : augmentation de la libération de l'activateur du plasminogène (t-PA) pariétal. Cet activateur, d'origine endothéliale, agit sur la plasmine qui est l'enzyme responsable de la dégradation de la fibrine.

Le gliclazide améliore la fonction vasculaire chez les animaux diabétiques en prévenant l'effet de contraction anormale de l'acétylcholine après inhibition de la synthèse du NO. Les propriétés protectrices du gliclazide sur la perméabilité capillaire ont aussi été démontrées sur le modèle de la poche jugale chez les hamsters de Syrie streptozotocine-diabétiques (SD).

Le traitement à long terme de rats « des sables » diabétiques avec du gliclazide prévient le développement de lésions artérielles.

### **Autres actions**

Le gliclazide est dépourvu d'action sur le système nerveux central, le système nerveux autonome, le système respiratoire et le système gastro-intestinal

Le traitement de rats rendus diabétiques par la streptozotocine avec du gliclazide a donné lieu à une amélioration significative de la fonction cardiaque.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Tableau 4

Espèces	Poids moyen	Nombre d'animaux par lot	DL 50 (mg/kg)
Souris CD-SPF	25 g	10 M 10 F	> 3 000
Souris ICR-HAN	20 g	10 M 10 F	> 4 000
Rat SD-SPF	250 g	10 M 10 F	3733      5200 2679 3407      5467 2123
Rat CFY	110 g	6 M 6 F	> 4 000
Cobaye Tricolore	240 g	48 heures 4 M 4 F	1999      10 jours 1501      2016 2509      1599 1944      1269 2068      2553 1675
Chien Beagle		3 M	>

La DL<sub>50</sub> est supérieure à 3 000 mg/kg (soit 300 fois la dose thérapeutique) chez la souris, le rat et le chien et supérieure à 2 000 mg/kg (soit 200 fois la dose thérapeutique) chez le cobaye.

La symptomatologie est essentiellement liée à l'effet hypoglycémiant du médicament.

### **Toxicité subchronique**

- Dose maximale tolérée :

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

- Étude de toxicité orale de quatre semaines chez le chien Beagle :

Des groupes de 4 chiens Beagle (2 mâles, 2 femelles) ont été traités pendant 30 jours avec des doses de 0, 15, 30, 45 ou 90 mg/kg/jour. Avec la dose de 90 mg/kg, 2 animaux sont morts par coma hypoglycémique prolongé, après 2 semaines de traitement. Tous les autres ont montré un comportement normal, à l'exception d'une augmentation du poids du foie. Aucune indication de changement n'a été rapportée au niveau des paramètres biochimiques (sauf la baisse de la glycémie), hématologiques et histopathologiques.

- Étude de toxicité orale de deux mois avec le cobaye :

Des groupes de 10 cobayes (5 mâles, 5 femelles) ont été traités 6 jours sur 7 pendant 2 mois avec une dose de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg/jour. Seuls les animaux mâles du groupe traités avec une dose de 50 mg/kg ont montré un retard au niveau du gain pondéral. Tous les autres ont eu des résultats biochimiques, hématologiques et histopathologiques normaux.

### **Toxicité chronique**

- Étude de six mois chez le rat Sprague-Dawley (SD) :

Des groupes de 20 rats (10 mâles, 10 femelles) pesant 300 g ont été traités 6 jours sur 7 pendant 6 mois avec une dose de 0, 25, 100 ou 200 mg/kg/jour. Sept décès sont survenus à la suite de problèmes techniques. Tous les autres animaux ont montré un comportement et des résultats hématologiques normaux. D'un point de vue biochimique, une diminution significative du taux d'urée dans le sang a été rapportée chez les rats mâles et de la glycémie chez les mâles du groupe traité avec une dose de 100 mg/kg/jour. L'examen histologique a révélé une augmentation du poids du foie et des reins chez les animaux mâles, sans indication de lésion histologique.

Dans une étude de 6 mois sur le rat menée au Japon avec des doses plus fortes (0, 50, 100, 200, 400 et 800 mg/kg/jour), les femelles ont présenté une plus grande toxicité systémique comparativement aux mâles, suggérant que les femelles sont peut-être plus sensibles au produit : légères augmentations des enzymes hépatiques associées à de légères diminutions des erythrocytes, 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 groupes de 6 chiens (3 mâles, 3 femelles) ont été traités pendant 6 mois avec une dose quotidienne de 0, 15 ou 30 mg/kg de gliclazide ou 50 mg/kg de tolbutamide.

D'un point de vue clinique :

- 3 décès (un à 15 mg/kg et deux à 30 mg/kg) à la suite d'un coma hypoglycémique dans le groupe traité avec le gliclazide;
- 1 cas de convulsion et 4 cas de troubles gastro-intestinaux sévères dans le groupe traité avec le tolbutamide;
- les variations pondérales et la consommation de nourriture étaient similaires avec les deux médicaments.

D'un point de vue biologique :

- chute de 40 % de la glycémie pour les animaux traités avec le gliclazide;
- signes d'hépatotoxicité dans le groupe traité avec le tolbutamide.

D'un point de vue histologique :

- augmentation du poids du foie dans les 3 décès du groupe traité avec le gliclazide;
- augmentation du poids du foie et lésions d'hépatite toxique chez 5 animaux sur 6 du groupe tolbutamide.

- Étude de toxicité orale de 12 mois chez le chien Beagle :

Des groupes de 8 chiens (4 mâles, 4 femelles) ont été traités pendant 12 mois avec une dose de 0, 12 ou 24 mg/kg/jour de gliclazide.

Quatre animaux de chaque groupe ont été sacrifiés après 90 jours.

- Il n'y a eu aucun décès;
- Aucune indication de changement du comportement ni du poids;
- Baisse significative de la glycémie;
- Fluctuation de certains paramètres (enzymes hépatiques, profil lipidique, créatinine);
- Autopsie : gonflement des parenchymes rénal et hépatique et, à la plus forte dose, une légère augmentation du poids de la thyroïde et une légère baisse du poids de la glande pituitaire.

- Étude de toxicité orale de 12 mois chez le singe rhésus :

Des groupes de 8 singes rhésus (4 mâles, 4 femelles) ont été traités pendant 12 mois avec une dose quotidienne de 0, 20, 60 ou 180 mg/kg de gliclazide.

- Aucune indication de changement du gain pondéral ni de la consommation de nourriture;
- Baisse significative de la glycémie;
- Élévation irrégulière de certaines enzymes hépatiques chez certains animaux;
- Aucune anomalie détectée lors de l'examen histopathologique.

## **Tératogénicité**

Des études de tératogénicité ont été menées avec trois espèces animales : la souris, le rat et le lapin.

- Avec les souris CD/SPF (groupes de 30 femelles), l'administration de doses de 0, 50, 250 et 500 mg/kg/jour de gliclazide à partir de l'accouplement et tout au long de la période de gestation n'a pas modifié les taux de fécondation et d'avortement et n'a eu aucun effet tératogène apparent.

- Avec les rats CFY-SPF (groupes de 20 femelles), l'administration de doses de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour de gliclazide du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation n'a révélé aucun effet embryotoxique.
- Avec les rats SD/SPF (groupes de 60 femelles), l'administration de doses de 0, 15, 30, 60, 120, 240 et 480 mg/kg/jour de gliclazide à partir de l'accouplement et pendant toute la gestation n'a eu aucun effet sur la fécondation, la gestation, le nombre moyen de fœtus ou l'incidence d'anomalies du fœtus. Le nombre de jeunes survivants après 48 heures était diminué dans les groupes traités avec doses de 15, 60, 120 et 480 mg/kg. Aucune autre anomalie n'a été observée.
- Chez le lapin commun (groupes de 15 femelles), l'administration de doses de 0, 10, 25 et 50 mg/kg/jour de gliclazide du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation n'a eu aucun effet sur le nombre de résorptions fœtales, le pourcentage d'avortements ou le nombre moyen de fœtus par portée.
- Chez le lapin de Nouvelle-Zélande (groupes de 6 femelles), l'administration de doses de 0, 50, 75, 100 et 200 mg/kg/jour de gliclazide pendant 13 jours suivis d'une période d'observation de 8 jours a été associée à une incidence de maternotoxicité et d'embryotoxicité sous forme de lésions gastro-intestinales et rénales accompagnées d'anorexie et de perte de poids. Cependant, aucune indication d'effet tératogène n'a été observée.

### **Fertilité et reproduction**

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

Aucune indication de changement n'a été observée au niveau des taux de fécondation et d'avortement. Les taux de résorption fœtale, d'hémorragie placentaire et d'atrophie fœtale n'ont pas été affectés. Le tractus génital des parents traités n'a révélé aucune anomalie attribuable au traitement. Aucun effet embryotoxique n'a été observé chez 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 progéniture a été observée à 48 heures. Aucune anomalie n'a été observée durant l'étude sur la fertilité et la reproduction de la première génération née des animaux traités.

### **Mutagénicité du gliclazide**

Le potentiel mutagène du gliclazide a été recherché à l'aide de six tests de mutagenèse, soit les suivants :

- 2 tests de mutation génique (test d'Ames);
- 1 test *in vitro* d'aberration chromosomique (test de lymphocyte humain);
- 2 tests *in vivo* d'aberration chromosomique (test du micronoyau);
- 1 test de synthèse d'ADN non programmée.

## **Tests de mutation génique**

### **Test d'Ames**

#### 1<sup>er</sup> test

Dans ce test, le gliclazide a été utilisé en présence de 5 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 Pétri, avec et sans activateurs métaboliques. Des contrôles positifs ont été utilisés pour chaque souche, avec et sans activateurs métaboliques.

L'analyse qualitative n'a montré aucun effet mutagène. L'analyse quantitative aux doses de 0,005 mg à 8 mg/boîte n'a montré aucune augmentation significative du nombre de révertants.

Ainsi, aucun effet mutagène n'a donc été observé avec les conditions expérimentales choisies.

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

Ce test a utilisé 7 souches de *Salmonella typhimurium* (TA 97/98/100/102/1535/1537/1538) à des doses de 0, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 3, 5 et 8 mg de gliclazide par boîte de Pétri, avec et sans activateurs métaboliques. Des contrôles positifs ont été utilisés pour chaque souche, avec et sans activateurs métaboliques.

Aucun effet mutagène n'a été observé dans l'analyse qualitative. Aucune activité mutagène n'a été détectée dans l'analyse quantitative dans les conditions expérimentales décrites.

### **Test d'aberration chromosomique in vitro**

Le potentiel clastogène possible du gliclazide sur les lymphocytes activés en culture a été étudié par le test du lymphocyte humain, avec et sans activateurs métaboliques. Les doses maximales tolérées déterminées lors de l'essai de toxicité préliminaire étaient de 0,033 mg/mL avec activateurs métaboliques et 0,1 mg/mL sans activateurs métaboliques.

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 activateurs métaboliques.

Le cyclophosphamide (0,02 mg/mL) et la bléomycine (0,250 mg/mL) ont été utilisés comme contrôles positifs avec et sans activateurs métaboliques. Aucune activité clastogène n'a été relevée pour le gliclazide dans les conditions expérimentales décrites.

### **Test d'aberration chromosomique in vivo**

### **Test du micronoyau**

#### 1<sup>er</sup> test

Le test a utilisé trois groupes de 10 souris OF1 : 1 contrôle négatif, 1 dose élevée de gliclazide (2 g/kg x 2), 1 faible dose de gliclazide (1 g/kg x 2) et un groupe de 5 souris de contrôle positif traitées avec du cyclophosphamide (50 mg/kg x 2). Aucune indication de variation significative n'a été observée dans le nombre de micronoyaux érythrocytaires. Le gliclazide n'a pas été associé à une action mutagène détectable dans le cadre du test du micronoyau.

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

Le test a utilisé des souris Swiss SPF comme suit :

- 24 souris pour le test de toxicologie préliminaire qui a évalué à 3 g/kg la dose maximale pouvant être administrée;
- 108 souris pour le test de toxicologie génétique de phase 1 avec étude de la relation effet/temps à la dose maximale administrable (DMA) (sacrifice d'animaux à 24, 48 et 72 heures);
- 60 souris pour le test de toxicologie génétique de phase 2 avec étude de la relation dose/effet au temps défini à la phase 1 ( $t = 24$  h) et utilisant les doses suivantes : 0, 750 (DMA/4), 1500 (DMA/2) et 3000 mg/kg (DMA).

Le cyclophosphamide à 50 mg/kg a été utilisé comme contrôle positif. Le gliclazide s'est avéré dépourvu de toute activité clastogène dans les conditions expérimentales de cet essai par voie orale chez la souris Swiss.

## Synthèse d'ADN non programmée

Le potentiel du gliclazide à provoquer une synthèse d'ADN non programmée dans le foie de rats Wistar mâles traités par voie orale a été étudié à l'aide d'une procédure *in vivo/in vitro*. Des doses de 0, 632,5 et 2000 mg/kg de gliclazide ont été administrées par gavage. Deux échantillons ont été prévus et recueillis environ 12-14 h ou 2-4 h après l'administration de la dose. Les cultures primaires d'hépatocytes ont été préparées à partir de 3 animaux par dose. *In vitro*, le but était de déterminer le compte de grain net. Les taux plasmatiques de gliclazide ont été mesurés 2 heures après l'administration d'une dose de 2000 mg/kg. Dans les conditions fixées pour cette étude, le gliclazide n'a pas provoqué de synthèse d'ADN non programmée chez les rats correctement exposés au produit.

## Mutagénicité du para-toluènesulfonamide (PTS) :

Le PTS est une impureté de dégradation du gliclazide qui peut être présente dans la formulation. Le potentiel mutagène du PTS est bien documenté dans les publications médicales puisque ce composé est aussi un produit de dégradation de la saccharine. Les tests *in vitro* et *in vivo* suivants supportent la qualification de cette impureté :

### Tests *in vitro*

#### **Test d'Ames**

Des souches de *Salmonella typhimurium* (TA 1530/1535/1538/98/100) ont été testées pour des doses  $\leq 4 \cdot 10^{-2}$  M. Aucun effet mutagène n'a été observé. Le même résultat a été rapporté pour les souches TA 1535/1537/1538/98/100 à des doses allant jusqu'à 18 000 µg/plaque, avec et sans activation métabolique. Dans un milieu ZLM (avec un contenu en glucose et citrate plus faible) avec un activateur métabolique, le PTS a provoqué une légère augmentation de la fréquence de révertants pour la souche TA 98 aux doses  $\geq 9\,600$  µg/plaque.

#### **Test SCE sur des cellules CHO-K1**

Des concentrations de 0, 14, 200 et 400 µg/mL n'ont pas révélé de différence significative après un traitement de 24 heures par rapport au DMSO à une concentration de 50 µg/mL.

#### **Test sur cellules d'embryon humain**

Les cellules RSa (résistantes à l'ouabaine) ont été exposées à des concentrations de PTS

$\leq 1\ 800\ \mu\text{g/mL}$ . Comparativement à une exposition UV, utilisée comme contrôle positif, aucune induction de mutation à la résistance à l'ouabaïne n'a été observée après un traitement de 24 heures.

### **Tests *in vivo***

#### **Test sur la *Drosophila***

Aucun effet mutagène n'a été rapporté avec le PTS administré par injection abdominale à une dose de 5 mM. Dans une étude, une induction de mutation létale récessive liée au sexe a été observée à une concentration de 2,5 mM.

#### **Test du micronoyau**

Aucune augmentation significative du taux de micronoyaux n'a été rapportée après l'administration intraperitoneale ou orale (2 x 855 mg/kg) à des souris mâles et femelles.

### **Études de cancérogénicité**

Aucune étude spécifique de cancérogénicité n'a été effectuée; les données suivantes sur l'innocuité sont actuellement disponibles :

- Le gliclazide fait partie de la classe chimique des phénylsulfonylurées, laquelle n'a démontré aucun potentiel mutagène ou carcinogène. Sa voie métabolique est typique de la voie métabolique générale de la classe.
- Le gliclazide n'a été associé à aucune action mutagène dans les nombreuses études réalisées.
- Les études de toxicité à long terme n'ont révélé aucune indication de cancérogénicité.
- Le gliclazide a été étudié chez plusieurs milliers de patients dans le cadre d'essais cliniques et est commercialisé depuis plusieurs années partout à travers le monde, et en particulier en Europe et au Japon, sans la moindre indication de cancérogénicité.

## RÉFÉRENCES

1. ALMER L.O."Effect of chlorpropamide and gliclazide on plasminogen activator activity in vascular walls in patients with maturity onset diabetes", Thromb Res 1984; 35(1):19-25
2. BAK J.F., SCHMITZ O., SORENSEN N.S., et al "Postreceptor effects of sulfonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients", Diabetes 1989;38(11):1343-50
3. BARNETT A.H. "Pathogenesis of diabetic microangiopathy: an overview", Am J Med 1991;90(6A):67S-73S
4. BODANSKY H.J., MEDBACK S., CUDWORTH A.G. et al. "Long term improvement in insulin response with gliclazide treatment", Diabete Metab 1982;8(4):319-22
5. BOUSKELA E., CYRINO F.Z., CONDE C.M. et al. "Microvascular permeability with sulfonylureas in normal and diabetic hamsters", Metabolism 1997; 46(12 Suppl 1):26-30
6. CHAN T.K., CHAN V., TENG C.S., YEUNG R.T.T., «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
7. COLLIER A., WATSON H.H., PATRICK A.W., et al «Effect of glycemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients», Diabete Metab 1989; 15(6):420-5
8. DESFAITS A.C., SERRI O., RENIER G. "Gliclazide decreases cell-mediated low-density lipoprotein (LDL) oxidation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells induced by oxidatively modified LDL" Metabolism 1997; 46(10):1150-6
9. DESFAITS A.C., SERRI O., RENIER G."Gliclazide reduces the induction of human monocyte adhesion to endothelial cells by glycated albumin", Diabetes, Obesity & Metabolism 1999, Mar; 1(2):113-20.
10. DUHAULT J., REGNAULT F., BOULANGER M. et al "Prevention of experimental obstructions in the retinal microcirculation", Ophtalmologica 1975;170:345-352
11. FLORKOWSKI C.M., RICHARDSON M.R., LE GUEN C. et al. "Effect of gliclazide on thromboxane B<sub>2</sub>, parameters of haemostasis, fluorescent IgG and lipid peroxides in non-insulin dependent diabetes mellitus", Diabetes Res 1988; 9(2):87-90
12. FU Z.Z., YAN T., CHEN Y.J. et al. "Thromboxane/prostacyclin balance in type II diabetes: gliclazide effects", Metabolism 1992; 41(5 Suppl 1):33- 5
13. GAMSTEDT A., FAGERBERG S.E. «Long-term metabolic effects of gliclazide in NIDDM», FADL Publish 1987; 16-19

14. GOLAY A., BROQUET C., CHABOT V. et al. «Effets métaboliques du gliclazide chez le diabétique de type II. Etude par calorimétrie indirecte», Schweiz Med Wochenschr 1984;114(8):261-264
15. GRAM J., JESPERSEN J., KOLD A. «Effects of an oral antidiabetic drug on the fibrinolytic system of blood in insulin-treated diabetic patients», Metabolism 1988; 37:937-943
16. GRAM J., KOLD A., JESPERSEN J "Rise of plasma t-PA fibrinolytic activity in a group of maturity onset diabetipatients shifted from a first generation (tolbutamide) to a second generation sulphonylurea (gliclazide)" , J Intern Med 1989; 225(4):241-7
17. GRAM J., JESPERSEN J., DOOIJEWAAARD G., et al "The effect of gliclazide on plasma urokinase- related fibrinolysis. The results from an exploratory study", Fibrinolysis 1994;8(Suppl 2):60-62
18. 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
19. HOICH R.I., NG F.M. "Insulin-potentiating action of gliclazide (Diamicron) ", Pharmacol Res Commun 1986; 18(5):419-430
20. HOSKER J.P., RUDENSKI A.S., BURNETT M.A., et al "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(8):767-72
21. INGS R.M.J., CAMPBELL B., GORDON B.H. et al "The effect of renal disease on the pharmacokinetics of gliclazide in diabetic patients", Br J Clin Pharmacol 1986; 21(5):572-573
22. JENNINGS P.E., SCOTT N.A., SANIABADI A.R. et al. "Effects of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessment", Metabolism 1992; 41(5 Suppl 1):36-9
23. JOHNSON A.B., ARGYRAKI M., THOW J.C. et al. "The effect of sulphonylurea therapy on skeletal muscle glycogen synthase activity and insulin secretion in newly presenting type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients", Diabet Med 1991; 8(3):243-53
24. 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
25. KUWASHIMA J. et al. "Inhibition by gliclazide of platelet adhesiveness and aggregation in the rabbit made diabetic by alloxan", Yakugaku Zasshi 1979; 99(1):59-64
26. 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
27. MARQUIE G., HADJIISKY P., ARNAUD O. et al. "Development of macroangiopathy in

- sand rats (*Psammomys obesus*), an animal model of non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of gliclazide", Am J Med 1991; 90(6A):55S-61S
28. O'BRIEN R.C., LUO M. "The effects of gliclazide and other sulfonylureas on low-density lipoprotein oxidation in vitro", Metabolism 1997; 46(12 Suppl 1):22-5
  29. PAGANO P.J., GRISWOLD M.C., RAVEL D. et al. "Vascular action of the hypoglycaemic agent gliclazide in diabetic rabbits", Diabetologia 1998; 41:9-15
  30. PHENEKOS C., SIAFAKA-KAPADAI A., TRAPALI M., et al "Effect of gliclazide on platelet-activating factor-induced platelet aggregation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus", Metabolism 1992; 41(5 Suppl 1):30-2
  31. QUATRARO A., CONSOLI G., CERIELLO A. et al. "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
  32. REGNAULT F. "Gliclazide in the treatment of diabetic retinopathy", Adv Exp Med Biol 1979; 119:443-448
  33. RENIER G., DESFAITS A.C., SERRI O. "Gliclazide decreases low-density lipoprotein oxidation and monocyte adhesion to the endothelium", Metabolism 1999, in press
  34. RICCIO A., LISATO G., DE KREUTZENBERG S.V. et al. "Gliclazide potentiates suppression of hepatic glucose production in non-insulin-dependent diabetic patients", Metabolism 1996; 45(10):1196-202
  35. SCOTT N.A., JENNINGS P.E., BROWN J., et al "Gliclazide: a general free radical scavenger", Eur J Pharmacol 1991; 208(2):175-7
  36. SHIMABUKURO M., NAGAMINE F., MURAKAMI K. et al. "Chronic gliclazide treatment affects basal and post-ischemic cardiac function in diabetic rats", Gen Pharmac 1994; 25(4):697-704
  37. TURNER R.C., HOSKER J.P., RUDENSKI A.S. et al. "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
  38. VESTERGAARD H., WEINREB J.E., ROSEN A.S. et al."Sulfonylurea therapy improves glucose disposal without changing skeletal muscle GLUT4 levels in non insulin-dependent diabetes mellitus subjects: a longitudinal study"J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(1):270-5
  39. WAJCHENBERG B.J., SANTOMARUO A.T., CHEREM J.J., et al "Effect of gliclazide on non-insulin dependent diabetes mellitus", Adv Exp Med Biol 1988
  40. WAJCHENBERG B.L., SANTOMAURO A.T., GIANNELLA-NETO D., et al "Short - and long-term gliclazide effects on pancreatic islet cell function and hepatic insulin extraction in

- non-insulin-dependent diabetes mellitus", Diabetes Res Clin Pract 1992;17(2):89-97
41. WAJCHENBERG B.L., SANTOMAURO A.T., PORRELLI N. "Effect of a sulfonylurea (gliclazide) treatment on insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in patients with non-insulin- dependent diabetes mellitus (NIDDM)", Diabetes Res Clin Pract 1993;20(2):147-54
  42. WARD G., HARRISON L.C., PROIETTO J., et al "Gliclazide therapy is associated with potentiation of postbinding insulin action in obese, non-insulin-dependent diabetic subjects", Diabetes 1985; 34(3):241-5
  43. " Lignes directrices de pratique clinique pour le traitement du diabète au Canada ", CMAJ 1998; 159(8 Suppl)
  44. Monographie de produit <sup>Pr</sup>DIAMICRON® MR (gliclazide), comprimés à libération modifiée à 30 mg et comprimés sécables à libération modifiée à 60 mg par Servier Canada Inc. (Numéro de contrôle : 228875), Date de révision : le 12 septembre 2019.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**PrMINT-GLICAZIDE MR**  
**Gliclazide**

**Comprimés à libération modifiée  
30 mg**

**Comprimés sécables à libération modifiée  
60 mg**

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MINT-GLICLAZIDE MR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la MINT-GLICLAZIDE MR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

MINT-GLICLAZIDE MR est utilisé pour diminuer la glycémie chez les patients adultes ayant un diabète de type 2 en association au régime alimentaire approprié, à l'exercice physique et à la perte de poids.

**Les effets de ce médicament :**

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

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

MINT-GLICLAZIDE MR est contre-indiqué (ne doit pas être administré) si vous :

- avez une allergie connue ou une hypersensibilité au gliclazide, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des ingrédients de ces produits;
- avez un diabète sucré instable et/ou insulinodépendant, un diabète juvénile (diabète de type I), un diabète avec acidocétose, ou en cas de pré-coma et coma diabétiques;
- avez une infection grave ou un traumatisme ou subissez une intervention chirurgicale;
- avez des problèmes graves au foie;
- avez des problèmes graves aux reins;
- recevez un traitement par le miconazole;
- êtes enceinte et/ou allaitez.

**L'ingrédient medicinal est :**

Le gliclazide.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Les comprimés MINT-GLICLAZIDE MR à 30 mg et à 60 mg contiennent : lactose monohydraté, hypromellose et stéarate de

magnésium.

**Les formes posologiques sont :**

MINT-GLICLAZIDE MR est présenté sous forme de comprimés à libération modifiée à 30 mg et de comprimés sécables à libération modifiée à 60 mg..

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MINT-GLICLAZIDE MR si vous :**

- souffrez ou avez souffert de problèmes au foie;
- souffrez ou avez souffert de problèmes aux reins;
- êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- allaitez;
- êtes atteint d'une maladie du sang appelée anémie hémolytique enzymoprive (déficit en G-6-PD);
- souffrez de porphyrie (maladie génétique dans laquelle votre corps accumule des produits chimiques avec des symptômes cutanés, du système nerveux ou autres);
- vous souffrez d'une intolérance au lactose.

Votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie), si vous prenez des préparations de millepertuis ou si vous avez de la fièvre, une infection, ou si vous subissez une intervention chirurgicale ou un traumatisme (conditions de stress). Contactez votre médecin dans ces situations car votre traitement pourrait devoir être ajusté.

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

Des taux faibles et élevés de sucre dans le sang peuvent apparaître lorsque MINT-GLICLAZIDE MR est pris en même temps qu'un antibiotique appartenant à la classe des fluoroquinolones, en particulier si vous êtes âgés. Si vous prenez ces médicaments en même temps, votre médecin doit vous rappeler l'importance d'une surveillance attentive de la glycémie.

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

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

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

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

**Interactions médicamenteuses graves**

Vous ne devez pas prendre MINT-GLICLAZIDE MR si vous recevez aussi un traitement par le miconazole (agent antifongique). Voir la rubrique « **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament** » de ce dépliant.

Les autres médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec MINT-GLICLAZIDE MR comprennent :

- les autres agents antidiabétiques
- les antibiotiques (sulfamides ou agents « sulfa », clarithromycine, fluoroquinolones)
- les agents antituberculeux
- les agents antifongiques (fluconazole)
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris la phénylbutazone (utilisés pour le traitement de l'inflammation et de la douleur)
- les corticostéroïdes (utilisés pour le traitement de l'inflammation)
- les salicylés (ex : acide acétylsalicylique)
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (utilisés pour le traitement d'une pression artérielle élevée et de certains troubles cardiaques)
- les bêtabloquants (utilisés pour le traitement d'une pression artérielle élevée et de certains troubles cardiaques)
- les traitements anticoagulants (fluidifiants sanguins), y compris la warfarine
- les diurétiques (thiazidiques, furosémide) (utilisés pour le traitement d'une pression artérielle élevée et de certains troubles cardiaques)
- les fibrates, acide nicotinique (utilisés pour le traitement des taux élevés de graisses dans le sang)
- les antagonistes des récepteurs H2 (utilisés pour le traitement du reflux gastrique/brûlure d'estomac)
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (utilisés pour le traitement de la dépression)
- la chlorpromazine (utilisée pour le traitement de certains troubles psychiatriques)
- le probénécide (utilisé pour le traitement des taux élevés d'acide urique dans le sang et de la goutte)
- le salbutamol, la terbutaline (utilisés pour le traitement de l'asthme) et la ritodrine
- les barbituriques (sédatifs, anticonvulsivants)
- les contraceptifs oraux (estrogène et progestérone, utilisés pour le contrôle des naissances)
- le danazol (utilisé pour le traitement des kystes du sein et de l'endométriose)
- l'alcool

Certains des médicaments mentionnés ci-dessus peuvent conduire à une perte de l'équilibre glycémique (taux élevé de sucre dans le sang), y compris les diurétiques, les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux, la chlorpromazine, la ritodrine, le salbutamol, la terbutaline, le danazol et l'acide nicotinique.

Certaines herbes médicinales, telles que les préparations à base de millepertuis, peuvent entraîner une glycémie élevée et une perte de contrôle glycémique.

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

Signalez à votre médecin la prise récente de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus ou de tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans prescription médicale. Ne prenez pas d'autres médicaments, à moins qu'ils ne soient prescrits ou permis par votre médecin. Signalez à tous les professionnels de la santé que vous consultez que vous prenez MINT-GLICLAZIDE MR.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

La dose initiale recommandée de MINT-GLICLAZIDE MR est de 30 mg par jour (un demi-comprimé MINT-GLICLAZIDE MR à 60 mg ou un comprimé MINT-GLICLAZIDE MR à 30 mg) y compris chez le patient âgé (plus de 65 ans). La dose quotidienne ne doit pas excéder 120 mg.

Prenez MINT-GLICLAZIDE MR une fois par jour, au petit-déjeuner. Les comprimés de 30 mg ne peuvent pas être coupés en deux et doivent être avalés en entier avec un verre d'eau. Les comprimés à 60 mg peuvent être coupés en deux. Dans les deux cas, il ne faut pas mâcher ni écraser les comprimés.

Effectuez les examens de votre taux de sucre comme prescrit par votre médecin, pour s'assurer que votre niveau de sucre dans le sang est contrôlé. Votre médecin doit pouvoir suivre l'amélioration de votre état lors des visites régulières, en particulier pendant les premières semaines de traitement.

**Surdose :**

Prendre trop de médicament peut être dangereux. Si vous prenez trop de comprimés MINT-GLICLAZIDE MR à la fois,appelez votre médecin ou le centre antipoison le plus près de chez vous ou rendez-vous aux urgences de votre hôpital local.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, ne prenez pas la dose oubliée. Continuez avec la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une dose double.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

MINT-GLICLAZIDE MR peut causer des effets secondaires. Ces effets peuvent cependant varier d'une personne à l'autre.

Les effets secondaires les plus observés au cours des essais cliniques avec les comprimés à libération modifiée de gliclazide ont été :

- hypoglycémie (trop faible taux de sucre dans le sang)
- hyperglycémie (taux trop élevé de sucre dans le sang)
- infection virale
- infection des voies respiratoires supérieures, écoulement nasal, mal de gorge, toux
- maux de dos, douleurs musculaires et articulaires
- maux de tête
- pression artérielle élevée
- angine de poitrine (douleur dans la poitrine)
- enflure de la jambe
- diarrhée, constipation, douleur abdominale, nausées
- étourdissement
- éruption cutanée/démangeaison
- dépression

Vous devez savoir que les signes habituels traduisant un trop faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) sont les suivants : anxiété, somnolence, étourdissement, frissons, sueurs froides, confusion, refroidissement et pâleur de la peau, concentration difficile, faim excessive, rythme cardiaque accéléré, maux de tête, nausées, dépression, nervosité, tremblements, démarche mal assurée, fatigue ou faiblesse inhabituelles. Les signes et symptômes suivants peuvent aussi être observés : peau moite, anxiété, battements de cœur irréguliers, pression artérielle élevée, douleur ou pression dans la poitrine, et/ou essoufflement (angine de poitrine).

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

**Si vous reconnaissiez l'un de ces signes traduisant la diminution du taux de sucre dans le sang, buvez ou mangez immédiatement quelque chose contenant du sucre et prévenez votre médecin sans attendre. Vous trouverez du sucre dans le jus d'orange, le sirop de maïs, le miel ou les morceaux de sucre (à dissoudre dans l'eau).**

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	<b>Hypoglycémie</b> Les signes traduisant un taux faible de sucre dans le sang 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	✓	
	Étourdissement	✓	
	Nervosité	✓	
	Tremblements	✓	
<b>Peu fréquent</b>	<b>Fièvre</b> , frissons ou mal de gorge d'origine inexpliquée		✓
	<b>Jaunissement de la peau</b> ou des yeux, urine de couleur foncée, ou selles de couleur claire (p. ex., jaunisse)		✓
	<b>Éruptions cutanées</b> , rougeurs, démangeaisons ou urticaire		✓
	<b>Œdème</b> , enflure des jambes ou prise de poids inattendue	✓	
	<b>Douleur ou pression dans la poitrine</b> , et/ou essoufflement		✓

**IMPORTANT : Veuillez lire**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très rare	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, le visage, les lèvres, la bouche, la langue ou la gorge qui peut entraîner une difficulté à respirer (angio-oedème)		✓
	Réactions cutanées graves (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pemphigoïde bulleuse, syndrome d'hypersensibilité) : démangeaisons/éruptions cutanée rougeâtre avec formation de cloques et la peau qui pèle au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, souvent accompagnée de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires.		✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	Vous pouvez uriner moins ou avoir l'urine foncée un jaunissement de la peau ou des yeux		

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MINT-GLICLAZIDE MR.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

**Garder hors de la vue et de la portée des enfants et des animaux de compagnie.**

MINT-GLICLAZIDE MR doit être conservé à température ambiante (15 °C à 30 °C).

Il ne faut pas se débarrasser des médicaments dans les canalisations ou dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures participeront à la protection de l'environnement.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

**Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:**

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télecopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir ce document, ainsi que la monographie de produit intégrale, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mint Pharmaceuticals Inc. au : 1-877-398-9696

Ce dépliant a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc.  
Mint Pharmaceuticals Inc.  
6575 Davand Drive  
Mississauga, Ontario  
L5T 2M3

Date de révision : Le 21 février 2020