

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **MYLAN-GLICLAZIDE MR**

Gliclazide

Comprimés à libération modifiée  
30 mg

Comprimés sécables à libération modifiée  
60 mg

Hypoglycémiant sulfonylurée

Agent antidiabétique oral

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :  
17 mars 2015

Date de révision :  
08 mars 2024

N° de contrôle de la présentation : 280151

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable.

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement .....	12
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	12
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques .....	12
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques .....	15
8.4 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	16
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....	17
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>17</b>
9.1 Encadré «Interactions médicamenteuses graves» .....	17
9.2 Aperçu .....	17
9.3 Interactions médicament-comportement .....	18
9.4 Interactions médicament-médicament .....	18
9.5 Interactions médicament-aliment .....	21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	21
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	21
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
10.1 Mode d'action.....	21
10.2 Pharmacodynamique .....	22
10.3 Pharmacocinétique .....	23
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>

<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>24</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
14.1	Essais cliniques.....	26
14.2	Études comparatives de biodisponibilité .....	26
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>28</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>28</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>34</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>35</b>

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

### **1 INDICATIONS**

Mylan-Gliclazide MR (comprimés de gliclazide à libération modifiée 30 et 60 mg) est indiqué pour :

- 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.

#### **1.1 Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de gliclazide chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### **1.2 Personnes âgées (≥ 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 [4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

Mylan-Gliclazide MR est contre-indiqué chez les patients :

- Qui présentent une hypersensibilité connue ou allergie au gliclazide, aux autres sulfonyles, sulfamides, ou à l'un des ingrédients de la formulation, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT](#).
- Qui présentent un diabète sucré instable et/ou insulino-dépendant (Type 1), particulièrement les cas de diabète juvénile, d'acidocétose diabétique, de pré-coma et coma diabétiques.
- Dans des conditions de stress telles qu'une infection grave, un traumatisme ou une intervention chirurgicale.
- En présence d'une insuffisance hépatique sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique](#)).
- En présence d'une insuffisance rénale sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).
- Traités par le miconazole par voie systémique ou gel buccal (voir [9.1 Encadré interactions médicamenteuses graves](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Durant la grossesse et l'allaitement (voir [7.1.1 Femmes Enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#)).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

La dose appropriée de Mylan-Gliclazide MR 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 Mylan-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 Mylan-Gliclazide MR 60 mg, ou 1 à 4 comprimés de Mylan-Gliclazide MR à 30 mg).

#### **4.2 Posologie recommandée et modification posologique**

La dose initiale recommandée de Mylan-Gliclazide MR est de 30 mg par jour, c.-à.-d. un demi-comprimé de Mylan-Gliclazide MR 60 mg ou 1 comprimé de Mylan-Gliclazide MR 30 mg, y compris chez les patients âgés (plus de 65 ans).

Une seule prise quotidienne assure un contrôle efficace de la glycémie. La posologie varie de 30 mg à 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.

#### **4.4 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 de 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 débiter avec une dose de 30 mg et bénéficieront d'un ajustement de la dose jusqu'à la dose appropriée.
- Un comprimé de Mylan-Gliclazide MR 60 mg est équivalent à deux comprimés de Mylan-Gliclazide MR 30 mg. La sécabilité du comprimé à libération modifiée de Mylan-Gliclazide MR 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 Mylan-Gliclazide MR 60 mg ou un comprimé de Mylan-Gliclazide MR 30 mg correspondent à un comprimé de Gliclazide 80 mg.
- Mylan-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.

#### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de gliclazide chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### **Sujets âgés (≥ 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. Chez les patients âgés de plus de 65 ans, il convient d'initier le traitement par Mylan-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 Mylan-Gliclazide MR à la dose de 30 mg et d'ajuster la posologie prudemment (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)).

## **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 Mylan-Gliclazide MR après l'arrêt de l'insuline.

Si on envisage de remplacer, chez ce type de patient, le traitement par l'insuline par Mylan-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 sulfonyleurée.

### **4.5 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.

## **5 SURDOSAGE**

### **Symptômes**

Le surdosage avec les sulfonyleurées 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 sulfonyleurées peuvent être à l'origine de l'apparition insidieuse des symptômes imitant une insuffisance cérébro-vasculaire.

### **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 immédiatement.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé à libération modifiée de 30 mg	Hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline
Oral	Comprimés sécables à libération modifiée de 60 mg	

### **Description :**

#### Comprimés Mylan-Gliclazide MR à 30 mg

Mylan-Gliclazide MR à 30 mg est présenté sous forme de comprimés blancs à blanc cassé, de forme oblongue et biconvexe, portant la gravure « M » sur une face et « GL30 » sur l'autre face.

#### Comprimés Mylan-Gliclazide MR à 60 mg

Mylan-Gliclazide MR à 60 mg est présenté sous forme de comprimés blancs à blanc cassé, de forme oblongue et biconvexe, portant la gravure « M » sur une face et « GL » sur le face gauche de la ligne de partition et "60" sur le face droit de la partition ligne de l'autre face.

### **Conditionnement :**

Mylan-Gliclazide MR à 30 mg et 60 mg est offert en flacons de PEHD de 60 et 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

L'utilisation de Mylan-Gliclazide MR 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 hypoglycémisants oraux sur les changements vasculaires et les autres séquelles à long terme du diabète sucré ne sont pas complètement connus, les patients qui reçoivent de tels médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler toute complication à court et à long terme. Une évaluation périodique de l'état cardiovasculaire, ophtalmique, rénal et hépatique est conseillée.

L'utilisation de Mylan-Gliclazide MR n'est pas recommandée avec les médicaments contenant de l'alcool, la phénylbutazone (par voie systémique) et le danazol, et des précautions d'emplois sont requises avec la chlorpromazine, les glucocorticoïdes, la ritodrine, le salbutamol, la terbutaline et les anticoagulants (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### Carcinogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#).

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par Mylan-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 la prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

### Endocrinien/Métabolisme

#### Dysglycémie

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

#### 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 bêta-bloquants.

Les autres symptômes possibles d'hypoglycémie sont les suivants : faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, frissonnements, parésie, troubles sensoriels, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérgiques 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 hypoglycémiant.

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 en gliclazide, certains désordres endocriniens (troubles thyroïdiens, insuffisance hypophysaire et surrénale) ainsi que le sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, une maladie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, insuffisance de la carotide sévère, maladie vasculaire diffuse) et l'administration concomitante de certains médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

### 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 Mylan-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, 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 [9.6 Interactions Médicament- plante médicinale](#)). Dans de tels cas, l'arrêt du traitement par gliclazide et l'administration d'insuline doivent être envisagés.

### **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. Mylan-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 Mylan-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 ictère, et d'hépatites, qui peuvent régresser à l'arrêt du traitement ou entraîner une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital. On doit interrompre le traitement en présence d'ictère cholestatique. Par conséquent, Mylan-Gliclazide MR est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)).

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

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

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

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

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

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

### **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 Mylan-Gliclazide MR (gliclazide) et l'administration d'insuline doivent être envisagés (voir [7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Endocrinien/Métabolisme, Déséquilibre glycémique](#)).

### **Rénal**

Le métabolisme et l'excrétion des sulfonylurées, y compris Mylan-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, Mylan-Gliclazide MR est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir [2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire](#)).

### **Peau**

Des réactions cutanées et des réactions d'hypersensibilité graves incluant éruption, prurit, urticaire, angio-œdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (telles que le syndrome de Stevens-Johnson, 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 rapportées.

#### Pemphigoïde Bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation ont été rapportés avec l'utilisation de gliclazide (voir [8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché](#)). 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 Mylan-Gliclazide MR. En cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse, Mylan-Gliclazide MR doit être arrêté et une référence à un dermatologue doit être envisagée pour un diagnostic et un traitement approprié.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

### **7.1.2 Allaitement**

Le 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **7.1.3 Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de gliclazide chez les enfants n'ont pas été établies. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

### **7.1.4 Personnes âgées (≥ 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.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'innocuité des comprimés à libération modifiée de 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.

### **8.2 Effets indésirables identifiés 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'approximation des taux.

**Hypoglycémie** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#))

Une hypoglycémie sévère imitant les troubles aigus du SNC peut se produire. Une insuffisance hépatique et/ou rénale, la malnutrition, l'asthénie, 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 les comprimés à libération modérée de gliclazide à 30 mg (11,6 %) et ceux traités avec 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 avec les comprimés à libération modérée de gliclazide à 30 mg (3,5) que dans le groupe traité avec 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 avec les comprimés à libération modifiée de gliclazide à 30 mg (2,6 épisodes hypoglycémiques pour 100 patients-mois) que pour le groupe traité avec les comprimés de gliclazide à 80 mg (4,1).

### **Autres effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques contrôlés avec les comprimés à libération modifiée de 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 2. Les effets indésirables les plus fréquents ont été non spécifiques à la maladie, comme les infections respiratoires ou les douleurs dorsales.

**Tableau 2 – 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 les comprimés à libération modifiée de gliclazide à 30 mg au gliclazide à 80 mg**

	<b>Comprimés à libération modifiée de gliclazide à 30 mg (n= 728) %</b>	<b>Comprimés de gliclazide 80 mg (n=734) %</b>
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Hypertension	3,2	3,7
Angine de poitrine	2,1	2,2
Œdème aux jambes	1,2	1,4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	2,5	2,0
Constipation	1,6	1,2
Gastrite	1,2	0,5
Gastroentérite	1,1	1,5
Nausées	1,1	0,7
Douleurs abdominales	1,1	1,4
<b>Troubles généraux</b>		
Asthénie	2,2	2,6
Mal de tête	3,8	4,6
Blessure infligée	4,3	4,5
<b>Infections et infestations</b>		
Infection virale	7,7	5,6
Otite moyenne	1,1	0,8
<b>Troubles du métabolisme et de la 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 musculosquelettiques et du tissu conjonctif</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>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissement	2,2	2,3
Névralgie	1,2	0,7
<b>Troubles oculaires</b>		
Conjonctivite	1,0	0,8

<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	1,9	1,2
Insomnie	1,1	2,0
<b>Troubles du rein et des voies urinaires</b>		
Infection des voies urinaires	2,6	3,0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</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>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Dermatite	1,6	1,2
Éruption	1,0	1,2
Affection cutanée	1,9	2,0
Prurit	1,0	0,4

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.

### 8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

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 les comprimés à libération modifiée de 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) :

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

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

**Troubles endocriniens** : 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 80 mg lors d'une étude chez 15 patients.

**Troubles gastro-intestinaux** : douleurs abdominales, fissure anale, augmentation de l'appétit, colite, ulcère duodéal, 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.

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

**Troubles hépato-biliaires :** augmentation des enzymes du foie, hépatite, hépatomégalie.

**Troubles du métabolisme et de la 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 80 mg.

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :** arthropathie, bursite, hernie congénitale, douleurs squelettiques, malformation de la colonne vertébrale.

**Troubles du système nerveux :** anxiété, confusion, dépression, insomnie, nervosité, neuropathie.

**Troubles oculaires :** cataracte, hémorragie conjonctivale, diplopie, glaucome, larmolement anormal, troubles de la rétine, vision anormale, affections du corps vitré, xérophtalmie.

**Trouble du rein et des voies urinaires :** albuminurie, cystite, nycturie, polyurie, calcul rénal, kyste rénal.

**Troubles des organes de reproduction et du sein :** balanoposthite, néoplasme bénin du sein chez la femme, impuissance, mastite, troubles menstruels, troubles prostatiques, vaginite.

**Troubles respiratoires :** asthme, dyspnée, trachéite.

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** 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.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormales : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

##### **Résultats des essais cliniques**

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 thrombocytopenie 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 les comprimés à libération modifiée de gliclazide à 30 mg.

## 8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Depuis la commercialisation des comprimés à libération modifiée de gliclazide, des troubles gastro-intestinaux à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés. Des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés, éruption, prurit, urticaire, angioœdème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (telles que le syndrome de Stevens-Johnson, 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 gliclazide sont les suivants : coma hypoglycémique, pancytopénie, thrombocytopénie, hépatite, jaunisse cholestatique, pyrexie, pancréatite aiguë et réactions de peau (prurit et éruption).

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Encadré «Interactions médicamenteuses graves»

#### Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de miconazole et de gliclazide est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.2 Aperçu

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, bêta-bloquants, 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 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 (œstroprogestatifs), 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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

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, 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 de coma hypoglycémique. Évitez la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

Le traitement par Mylan-Glicazide 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 utilisation de machines, spécialement en début de traitement.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 3 – Interactions potentielles ou établies avec d'autres médicaments

Gliclazide	Source de preuve	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,	E	Augmente le risque d'hypoglycémie	<u>Associations nécessitant des précautions d'emploi.</u> Du fait de la

biguanides)			majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, une hypoglycémie peut survenir lors d'un traitement concomitant.
<b>Bêta-bloquants</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 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 hypoglycémiante 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</b> (neuroleptiques)	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	E	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. Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.
<b>Médicaments contenant</b>	E	Augmente le risque	Une intolérance à l'alcool (réaction de

de l'alcool		d'hypoglycémie	type disulfirame : rougeurs, sensation de chaleur, vertige, nausées et occasionnellement tachycardie) peut survenir chez les patients traités par des sulfonylurées.
Fluoroquinolones	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

## 9.5 Interactions médicament-aliment

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Millepertuis

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

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le gliclazide est un agent hypoglycémiant apparenté aux sulfonylurées. L'action hypoglycémiante du gliclazide est liée à une amélioration de la sécrétion insulinaire 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 extra-pancréatiques. 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 insulinaire est observée en réponse à un repas ou un apport en glucose.

**Effets extra-pancréatiques.** 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.

## 10.2 Pharmacodynamique

### Activité hypoglycémiante

Le principal mécanisme d'action du gliclazide consiste en une augmentation du potentiel de sécrétion insulinaire des cellules bêta du pancréas en situation d'hyperglycémie. Cet effet du gliclazide sur la sécrétion insulinaire 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 insulinaire, 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 insulinaire, 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.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption

Le gliclazide est lentement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal (biodisponibilité 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 comprimés à libération modifiée 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.

## Élimination

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 particulières et états pathologiques

- **Enfants (<18 ans)**  
L'innocuité et l'efficacité de comprimés à libération modifiée de gliclazide dans la population pédiatrique n'ont pas été établies. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans)**  
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.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Mylan-Gliclazide MR doit être conservé à température ambiante contrôlée (15°C - 30°C), protégé de l'humidité. 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.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

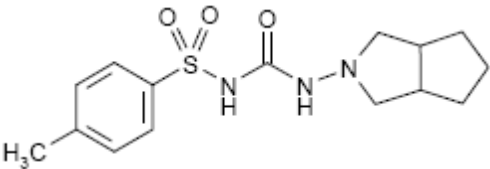
Pas d'exigences particulières.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 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 et poids moléculaire :	$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ 323,4 g/mol
Structural formula:	
<b>Propriétés physicochimiques :</b>	
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 96 %
Fonction acide pKa :	5,98 – 2,21
Au total, le coefficient de distribution du gliclazide entre l'eau et l'éthanol au pH 7,4 (Log D pH 7,4) et de 0,4	
Point de fusion :	162 – 166 °C

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques

#### Diabète de type II

Deux études cliniques contrôlées pivots 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.

### 14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Des études de biodisponibilité ont été menées pour comparer MYLAN-GLICLAZIDE MR (comprimés à libération modifiée de gliclazide) au produit de référence canadien, soit <sup>Pr</sup>DIAMICRON® MR, selon les protocoles suivants :

Une étude de bioéquivalence équilibrée, de type croisé, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de 34 adultes asiatiques, en santé et à jeun, dans le but de comparer Mylan-Gliclazide MR (comprimés à libération modifiée de gliclazide) à 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à <sup>Pr</sup>DIAMICRON® MR (gliclazide) en comprimés à libération modifiée de 60 mg (Servier Canada Inc.).

Une étude de bioéquivalence équilibrée, de type croisé, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de 33 adultes asiatiques, en santé et non à jeun, dans le but de comparer Mylan-Gliclazide MR (comprimés à libération modifiée de gliclazide) à 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à <sup>Pr</sup>DIAMICRON® MR (gliclazide) en comprimés à libération modifiée de 60 mg (Servier Canada Inc.).

Les résumés des résultats des deux études sont présentés dans les tableaux suivants.

**Tableau 4 – TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ  
À jeun**

Gliclazide (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	50,20 55,08 (41,27)	50,60 56,20 (44,02)	99,2	91,6 - 107,4
ASC <sub>I</sub> (µg·h/mL)	52,09 57,52 (43,47)	53,09 59,48 (46,49)	98,1	90,7 - 106,1
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1,79 1,90 (32,15)	1,74 1,83 (32,78)	102,9	93,1 - 113,7
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	12,00 (5,00 - 20,00)	12,00 (6,00 - 36,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	20,91 (33,73)	24,48 (41,01)		

<sup>1</sup> Comprimés Mylan-Gliclazide MR (gliclazide) à libération modifiée, 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Comprimés <sup>Pr</sup> DIAMICRON® MR (gliclazide) à libération modifiée, 60 mg (Servier Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

**Tableau 5 – TABLEAUX RÉCAPITULATIFS DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ  
Non à jeun**

Gliclazide (1 x 60 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (µg·h/mL)	60,63 63,98 (32,90)	58,75 61,77 (31,10)	103,1	99,4 - 106,9
ASC <sub>i</sub> (µg·h/mL)	62,51 66,33 (34,77)	60,40 63,80 (32,83)	103,3	99,7 - 107,1
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2,80 2,86 (20,86)	2,47 2,52 (19,78)	112,6	105,6 - 120,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	7,00 (5,00 - 12,00)	8,00 (4,00 - 16,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	22,13 (37,23)	20,89 (30,49)		

<sup>1</sup> Comprimés Mylan-Gliclazide MR (gliclazide) à libération modifiée, 60 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Comprimés Pr DIAMICRON® MR (gliclazide) à libération modifiée, 60 mg (Servier Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

**Tableau 6 - Données de toxicité aiguë du gliclazide pour différentes espèces**

Espèces	Poids moyen	Nombre d'animaux par lot	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Souris CD-SPF	25 g	10 M	> 3000
		10 F	
Souris ICR-HAN	20 g	10 M	> 4000
		10 F	
Rat SD-SPF	250 g	10 M	3733 <span style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">5200</div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">2679</div> </div> </span>
		10 F	3407 <span style="display: inline-block; vertical-align: middle;"> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">5467</div> <div style="display: inline-block; vertical-align: middle;">2123</div> </span>

<b>Rat CFY</b>	110 g	6 M 6 F	> 4000			
<b>Cobaye tricolore</b>	240 g	4 M	<b>48 heures</b>			
			1732	1999 1501	<b>10 jours</b>	
		4 F	2244	2509 1944	1599	2016 1269
<b>Chien Beagle</b>	7 kg	3 M	> 3000			
		3 F				

La DL 50 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) 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 érythrocytes, des valeurs de l'hématocrite et des concentrations en hémoglobine aux doses de 200 mg/kg et plus.

- Étude de 6 mois chez le chien Beagle :  
Des 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;
- variations pondérales et consommation de nourriture 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.

## 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 phénylsulfonyles, 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.

## Mutagénicité

### 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.

#### 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  $\leq 4.10^{-2}$  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  $\mu\text{g}/\text{plaque}$ , 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  $\geq 9\ 600\ \mu\text{g}/\text{plaque}$ .

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

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

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

Les cellules RSa (résistantes à l'ouabaïne) ont été exposées à des concentrations de PTS  $\leq 1\ 800\ \mu\text{g}/\text{mL}$ . 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 Drosophile

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 intrapéritonéale ou orale (2 x 855 mg/kg) à des souris mâles et femelles.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

#### 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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. PrDIAMICRON® MR Comprimés, 30 mg et 60 mg, numéro de contrôle de soumission 273026, monographie de produit, Servier Canada Inc. (17 août 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **Mylan-Gliclazide MR**

#### Comprimés de gliclazide à libération modifiée

#### Comprimés sécables de gliclazide à libération modifiée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Mylan-Gliclazide MR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Mylan-Gliclazide MR**.

#### Pour quoi Mylan-Gliclazide MR est-il utilisé?

Mylan-Gliclazide MR est utilisé en association avec un régime alimentaire et l'exercice pour diminuer la glycémie chez les patients adultes ayant un diabète de type 2.

#### Comment Mylan-Gliclazide MR agit-il?

Mylan-Gliclazide MR appartient à un groupe de médicaments appelés hypoglycémifiants (antidiabétiques). Il fait partie d'un sous-groupe de médicaments appelés sulfonylurées. Il aide à améliorer la sécrétion de l'insuline dans le corps.

#### Quels sont les ingrédients de Mylan-Gliclazide MR?

Ingrédient médicamenteux : gliclazide.

Ingrédients non médicamenteux :

Les comprimés Mylan-Gliclazide MR à 30 mg et 60 mg contiennent : hypromellose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

#### Mylan-Gliclazide MR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- comprimés à libération modifiée dosés à 30 mg
- comprimés sécables à libération modifiée dosés à 60 mg

#### Ne pas utiliser Mylan-Gliclazide MR si :

- vous êtes allergique au gliclazide, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à l'un des ingrédients de ces produits;
- vous avez un diabète de type 1 instable et/ou insulino-dépendant (et plus particulièrement un diabète juvénile);
- vous êtes en état d'acidocétose diabétique;
- vous êtes dans un état de précoma et de coma diabétiques;

- vous avez une infection grave ou un traumatisme ou subissez une intervention chirurgicale;
- vous avez des problèmes graves au foie;
- vous avez des problèmes graves aux reins;
- vous prenez un médicament contenant du micronazole (utilisé pour traiter des infections causées par des champignons ou des levures);
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Mylan-Gliclazide MR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous souffrez ou avez souffert de problèmes au foie;
- si vous souffrez ou avez souffert de problèmes aux reins;
- si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- si vous allaitez;
- si vous êtes atteint d'une maladie du sang appelée anémie par déficit en G-6-PD (maladie où les globules rouges sont détruits plus vite qu'ils sont fabriqués);
- si vous souffrez de porphyrie (maladie dans laquelle votre corps accumule des produits chimiques, ce qui entraîne des symptômes touchant la peau, le système nerveux ou d'autres régions).

**Autres mises en garde :**

- **Effet sur les taux de sucre dans le sang**
  - **Faibles taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) :**
    - Mylan-Gliclazide MR peut engendrer une baisse du taux de sucre dans le sang (un état appelé hypoglycémie). Vous devez demander à votre professionnel de la santé 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 vérifier les taux de sucre dans votre sang selon les directives de votre professionnel de la santé.
    - Voir le **Tableau des Effets Secondaires Graves** pour savoir quels sont les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).
      - **Si vous présentez ces symptômes :**
        - **Buvez ou mangez immédiatement quelque chose contenant du sucre. Voici de bonnes sources de sucre :**
          - jus d'orange
          - sirop de maïs
          - miel
          - cubes de sucre ou sucre granulé (dissous dans l'eau)
        - **Parlez à votre professionnel de la santé dès que vous le pouvez.**
    - **Taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie) :**
      - Votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (un état appelé hyperglycémie) si vous avez de la fièvre, une infection, si vous subissez une intervention chirurgicale ou un traumatisme (conditions de stress).
      - Dans de tels cas, contactez votre professionnel de la santé, car votre traitement

- pourrait avoir besoin d'être ajusté.
- Les symptômes d'un taux sanguin élevé de sucre comprennent les suivants : soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche avec démangeaisons, infections cutanées et baisse de rendement.
  - **Réactions cutanées graves** : (par exemple : DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pemphigoïde bulleuse, syndrome d'hypersensibilité) une réaction cutanée grave qui peut être toute combinaison d'éruption cutanée avec démangeaisons, rougeurs, formation de cloques et desquamation de la peau et/ou au niveau des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux.
    - Ces réactions peuvent aussi être accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou douleurs articulaires.
    - Vous pourriez uriner moins ou avoir une urine foncée et un jaunissement de la peau ou des yeux.
    - Si vous avez ces symptômes, vous devez arrêter immédiatement de prendre Mylan-Gliclazide MR et consulter votre professionnel de la santé.
  - **Enfants et adolescents (moins de 18 ans)** :  
Mylan-Gliclazide MR n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.
  - **Conduite de véhicules et utilisation de machines** :  
Votre vigilance et votre temps de réaction peuvent être diminués par un taux de sucre sanguin trop faible, surtout lorsque vous commencez à prendre Mylan-Gliclazide MR. Cela peut altérer votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

Mylan-Gliclazide MR (gliclazide) ne doit pas être pris si vous recevez aussi du miconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections causées par des champignons ou des levures).

#### **Les produits suivants pourraient interagir avec Mylan-Gliclazide MR :**

- médicaments utilisés pour le traitement du diabète tels que les autres agents antidiabétiques;
- médicaments utilisés pour le traitement des infections bactériennes (antibiotiques) tels que les sulfamides/agents « sulfa », la clarithromycine et les fluoroquinolones;
  - Les taux de sucre dans le sang peuvent devenir faibles et élevés lorsque Mylan-Gliclazide MR est pris en même temps que des fluoroquinolones.
  - Si vous prenez ces médicaments en même temps, parlez à votre professionnel de la santé au sujet de la surveillance de votre taux de sucre. C'est particulièrement important si vous êtes une personne âgée.
- médicaments utilisés pour le traitement de la tuberculose (agents antituberculeux);
- médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques (agents antifongiques) tels que le fluconazole;
- médicaments utilisés pour le traitement de l'inflammation (anti-inflammatoires non stéroïdiens)

- [AINS]) tels que la phénylbutazone ou les corticostéroïdes;
- salicylés (utilisés pour le traitement de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation) tels que l'acide acétylsalicylique;
  - médicaments utilisés pour le traitement d'une pression artérielle élevée et de certains troubles cardiaques tels que :
    - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
    - les bêtabloquants;
    - les diurétiques tels que les thiazides et le furosémide;
  - médicaments utilisés pour éclaircir le sang (traitement anticoagulant) tels que la warfarine;
  - médicaments utilisés pour le traitement des taux élevés de gras dans le sang tels que les fibrates et l'acide nicotinique;
  - antagonistes des récepteurs H2 (utilisés pour le traitement du reflux gastrique/des brûlures d'estomac);
  - inhibiteurs de la monoamine-oxydase (utilisés pour le traitement de la dépression);
  - chlorpromazine (utilisée pour le traitement de certains troubles psychiatriques);
  - probénécide (utilisé pour le traitement des taux élevés d'acide urique dans le sang et de la goutte);
  - médicaments utilisés pour le traitement de l'asthme tels que le salbutamol et la terbutaline;
  - ritodrine (médicament utilisé pour arrêter le travail prématuré);
  - médicaments utilisés pour le traitement des convulsions (barbituriques) tels que les sédatifs et les anticonvulsivants;
  - contraceptifs oraux utilisés pour le contrôle des naissances tels qu'un estrogène plus un progestatif;
  - danazol (utilisé pour le traitement des kystes du sein et de l'endométriose, une maladie où des tissus semblables à la membrane qui tapisse l'intérieur de l'utérus se forment à l'extérieur de l'utérus);
  - millepertuis, un produit à base de plante médicinale utilisé pour le traitement de la dépression;
    - L'utilisation de millepertuis avec Mylan-Gliclazide MR peut entraîner des taux élevés de sucre dans le sang et une perte de maîtrise de la glycémie.
  - alcool;
    - Évitez de boire de l'alcool et de prendre des médicaments contenant de l'alcool alors que vous prenez Mylan-Gliclazide MR, car cela peut provoquer une chute du taux de sucre dans le sang.

Des médicaments comme les diurétiques, les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux, la chlorpromazine, la ritodrine, le salbutamol, la terbutaline, le danazol et l'acide nicotinique peuvent entraîner des taux élevés de sucre dans le sang. Consultez la section **Autres mises en garde** pour obtenir plus de renseignements sur les taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie).

#### **Comment prendre Mylan-Gliclazide MR :**

- Prenez Mylan-Gliclazide MR exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire. En cas de doute, vérifiez avec votre professionnel de la santé.
- Prenez Mylan-Gliclazide MR une fois par jour, au petit-déjeuner.
- Les comprimés dosés à 30 mg ne peuvent pas être coupés en deux. Avalez le comprimé entier avec de l'eau.
- Les comprimés de dosés à 60 mg peuvent être coupés en deux.
- Il ne faut pas croquer ni écraser les comprimés quelle que soit leur teneur.

**Dose habituelle :**

La dose est de 30 mg par jour, c'est-à-dire un comprimé Mylan-Gliclazide MR dosé à 30 mg ou la moitié d'un comprimé Mylan-Gliclazide MR dosé à 60 mg.

La dose quotidienne ne doit pas dépasser 120 mg.

Parlez de la surveillance des taux de sucre dans votre sang avec votre professionnel de la santé. Vous devez mesurer les taux de sucre dans votre sang selon les directives de votre professionnel de la santé pour vous assurer qu'ils sont bien maîtrisés.

Votre professionnel de la santé vérifiera les taux de sucre dans votre sang lors des visites régulières, surtout lorsque vous commencerez à prendre ce médicament.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Mylan-Gliclazide MR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose de ce médicament, sautez la dose oubliée. Prenez votre dose suivante au moment habituel le lendemain. Ne doublez pas la dose.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Mylan-Gliclazide MR?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Mylan-Gliclazide MR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- trop faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie);
- taux trop élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie);
- infection virale;
- infection du nez, des sinus ou de la gorge (infection des voies respiratoires supérieures);
- nez qui coule;
- mal de gorge;
- toux;
- maux de dos, douleurs musculaires et articulaires;
- maux de tête;
- pression artérielle élevée (hypertension);
- douleur dans la poitrine (angine de poitrine);
- enflure des jambes;
- diarrhée;
- constipation;
- douleur abdominale;

- nausées;
- étourdissements;
- éruption cutanée;
- démangeaisons;
- dépression;
- infection des voies urinaires;
- rougeur des yeux (conjonctivite)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
<b>Faible taux sanguin de sucre (hypoglycémie) :</b> anxiété, douleur ou pression dans la poitrine, frissons, peau moite, sueurs froides, confusion, peau froide et pâle, dépression, concentration difficile, étourdissements, somnolence, faim excessive, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, maux de tête, pression artérielle élevée, nausées, nervosité, tremblements, essoufflement, démarche mal assurée, fatigue ou faiblesse inhabituelle		✓	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Douleur ou pression dans la poitrine,</b> et/ou essoufflement			✓
<b>Œdème,</b> enflure des jambes ou prise de poids inattendue		✓	
<b>Éruptions cutanées,</b> rougeurs, démangeaisons ou urticaire			✓
<b>Fièvre,</b> frissons ou mal de gorge <b>d'origine inexpliquée</b>			✓
<b>Jaunissement de la peau</b> ou des yeux, urine de couleur foncée ou selles de couleur claire (p. ex. jaunisse)			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Inflammation allergique des vaisseaux sanguins</b> (vascularite)			✓
<b>Anomalies du sang</b> accompagnées d'un mal de gorge, de fièvre, d'ulcères dans la bouche, de saignements inhabituels ou de bleus anormaux, faible taux de			✓



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
globules rouges (anémie)			
<b>Faible taux sanguin de sodium</b> accompagné de fatigue, de faiblesse et de confusion (hyponatrémie)			✓
<b>Enflure rapide des tissus</b> comme les paupières, le visage, les lèvres, la bouche, la langue ou la gorge qui peut entraîner une difficulté à respirer (angio-œdème)			✓
<b>Réactions cutanées graves</b> (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pemphigoïde bulleuse, syndrome d'hypersensibilité) : toute combinaison d'éruption cutanée avec démangeaisons, rougeurs, formation de cloques et desquamation de la peau et/ou 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 pourriez uriner moins ou avoir une urine foncée et un jaunissement de la peau ou des yeux			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- 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 courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### **Entreposage :**

- Gardez ce produit hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux.
- Mylan-Gliclazide MR doit être conservé à la 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 aideront à protéger l'environnement.

### **Pour en savoir davantage au sujet de Mylan-Gliclazide MR :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision : 08 mars 2024