ANSM - Mis à jour le : 16/10/2017

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GLICLAZIDE SANDOZ 80 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gliclazide..... 80 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

RESERVE A L'ADULTE.

Comme pour tout agent hypoglycémiant, les posologies doivent être adaptées à chaque cas particulier.

En cas de déséquilibre glycémique transitoire, une courte période d'administration du produit peut être suffisante, chez un patient habituellement bien équilibré par le régime.

Sujet de moins de 65 ans

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 1 comprimé par jour.

Paliers

Les ajustements de posologie se font habituellement par paliers de 1 comprimé en fonction de la réponse glycémique. 14 jours au moins doivent séparer chaque palier de dose.

Traitement d'entretien

La posologie varie de 1 à 3 comprimés par jour, exceptionnellement 4.

La posologie usuelle est de 2 comprimés par jour, en 2 prises quotidiennes.

Sujet à risque

Sujet âgé de plus de 65 ans

Débuter le traitement par un ½ comprimé une fois par jour.

Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'à équilibre glycémique satisfaisant du patient, en respectant des paliers de 14 jours minimum et sous surveillance glycémique étroite.

Chez les autres patients à risque

Chez le patient dénutri ou présentant une altération marquée de l'état général, ou dont la ration calorique est irrégulière et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit être instauré à la dose la plus faible et les paliers posologiques doivent être scrupuleusement respectés, de façon à éviter les réactions hypoglycémiques (voir rubrique 4.4).

Patients recevant d'autres hypoglycémiants oraux

Comme pour tout sulfamide hypoglycémiant, ce médicament peut prendre le relais d'un traitement antidiabétique sans période de transition. Lors du passage d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie plus longue (comme le chlorpropamide) à ce médicament, les patients seront attentivement suivis (pendant plusieurs semaines) afin d'éviter la survenue d'une hypoglycémie, en raison de la possibilité de chevauchement des effets thérapeutiques.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de GLICLAZIDE SANDOZ 80mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides,
- diabète de type 1,
- pré-coma et coma diabétique, acido-cétose diabétique,
- insuffisances rénale ou hépatique sévères: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline,
- traitement par le miconazole (voir rubrique 4.5),
- allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypoglycémies

Ce traitement ne sera 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, le risque de survenue d'hypoglycémie étant majoré en cas de repas pris tardivement, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone.

L'hypoglycémie peut survenir plus particulièrement en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiants.

Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémiants (voir rubrique 4.8). Certains épisodes peuvent être sévères et prolongés. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours.

Une sélection soigneuse des patients, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate du patient sont nécessaires pour diminuer le risque d'hypoglycémies.

Facteurs favorisant le risque d'hypoglycémie :

- refus ou incapacité du patient à coopérer (particulièrement chez les sujets âgés),
- malnutrition, horaire irrégulier des repas, repas sauté, période de jeûne ou modification du régime,
- déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrates de carbone,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique sévère,
- surdosage en GLICLAZIDE SANDOZ,
- certains désordres endocriniens : troubles thyroïdiens, insuffisance hypophysaire et surrénale,
- administration concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Insuffisances rénale et hépatique

La pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie du gliclazide peuvent être modifiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère. Chez ces patients, l'hypoglycémie pouvant être prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée.

Information du patient

Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes (voir rubrique 4.8), son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille.

Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie.

Déséquilibre glycémique

L'équilibre glycémique d'un patient traité par un antidiabétique oral peut être modifié en cas de survenue des événements suivants : administration concomitante de préparations à base de Millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5), fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de recourir à l'insuline.

L'efficacité hypoglycémiante de tout antidiabétique oral, y compris le gliclazide, peut s'atténuer au cours du temps chez de nombreux patients : ceci peut être lié à une aggravation du diabète ou à une diminution de la réponse au traitement. Ce phénomène est appelé échec secondaire pour le distinguer de l'échec primaire, dans lequel le médicament est inefficace dès la première utilisation. Avant de classer un patient parmi les échecs secondaires, on évaluera les possibilités d'ajustement de la dose et du suivi du régime alimentaire.

Dysglycémie

Des perturbations de la glycémie, dont hypoglycémie et hyperglycémie, ont été rapportées chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par fluoroquinolones, en particulier chez les patients âgés. Ainsi, un suivi attentif de la glycémie est recommandé chez tous les patients recevant simultanément GLICLAZIDE SANDOZ 80 mg et une fluoroquinolone.

Analyses biologiques

La mesure du taux d'hémoglobine glyquée (ou de la glycémie à jeun) est recommandée pour évaluer le contrôle glycémique. Une auto-surveillance glycémique peut aussi être pratiquée.

Les médicaments de la classe des sulfonylurées sont susceptibles d'entraîner une anémie hémolytique chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). Le gliclazide appartenant à cette classe, des précautions doivent être prises chez les patients déficients en G6PD et un traitement appartenant à une autre classe thérapeutique que les sulfonylurées doit être envisagé.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, et un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'hypoglycémie :

Associations contre-indiquées

Miconazole (voie générale, gel buccal)

Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Associations déconseillées

Phénylbutazone (voie générale)

Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides hypoglycémiants (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'auto-surveillance : adapter s'il y a lieu la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.

Alcool : effet antabuse, notamment pour chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamine

Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition de réactions de compensation, pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique).

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

Du fait de la majoration de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, des hypoglycémies peuvent survenir lors d'un traitement concomitant par les médicaments suivants

Autres antidiabétiques (insuline, acarbose, metformine, thiazolidinediones, inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, agonistes des récepteurs GLP-1), bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des recepteurs-H2, IMAO, sulfonamides, clarithromycine et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les produits suivants risquent d'entraîner une augmentation de la glycémie :

Association déconseillée

Danazol : effet diabétogène du danazol

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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Chlorpromazine (neuroleptiques)

A 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.

Glucocorticoïdes (voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide

Elévation 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.

Ritodrine, salbutamol, terbutaline (Voie I.V.)

Elévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants.

Renforcer la surveillance glycémique.

Passer éventuellement à l'insuline.

Préparations à base de Millepertuis *(Hypericum perforatum)*

L’exposition au gliclazide est diminuée par le Millepertuis *(Hypericum perforatum).* La surveillance de la glycémie doit être renforcée.

Les produits suivants peuvent causer une dysglycémie :

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

Fluoroquinolones

Dans le cas d'une utilisation concomitante de GLICLAZIDE SANDOZ 80 mg avec une fluoroquinolone, le patient doit être prévenu du risque de dysglycémie et la surveillance de la glycémie doit être renforcée.

Associations à prendre en compte

Anticoagulants (warfarine .)

Les sulfamides hypoglycémiants peuvent entraîner une majoration de l'effet anticoagulant pendant le traitement.

Une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée clinique ou des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation du gliclazide chez la femme enceinte ; peu de données existent avec d'autres sulfonylurées.

Chez l'animal, le gliclazide n'est pas tératogène (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le gliclazide pendant la grossesse.

Le contrôle du diabète doit être obtenu avant la conception afin de réduire les risques de malformations congénitales dus à un diabète mal équilibré.

Pendant la grossesse, les antidiabétiques oraux ne sont pas appropriés, l'insuline constitue alors le traitement de choix du diabète. Il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci.

Allaitement

L'excrétion de gliclazide ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, le gliclazide est par conséquent contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Un risque chez le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

GLICLAZIDE SANDOZ 80 mg n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou d'utilisation de machines, spécialement en début de traitement.

4.8. Effets indésirables

Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Hypoglycémies

L'effet indésirable le plus fréquent avec le gliclazide est l'hypoglycémie.

Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, le traitement par GLICLAZIDE SANDOZ peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas.

Les symptômes éventuels sont : céphalées, 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, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, 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 adrénergiques peuvent être observés : hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque.

Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamides hypoglycémiants 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 peuvent s'imposer.

Autres effets indésirables

Des troubles gastro-intestinaux, à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés ; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris au cours d'un repas ou en fractionnant les doses.

Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés :

Eruptions cutanéo-muqueuses

Rash, prurit, urticaire, angio-oedème, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (tels que le Syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique) et exceptionnellement, syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).

Troubles hématologiques

Ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

Troubles hépato-biliaires

Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement.

Troubles visuels

Des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement.

Effet de classe

Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, les effets indésirables suivants ont été observés: érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopénie, vasculite allergique, hyponatrémie, augmentation du taux des enzymes hépatiques, insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire hépatite qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage en sulfamides hypoglycémiants peut entraîner une hypoglycémie.

Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signes neurologiques, doivent absolument être corrigés par un apport glucidique, une adaptation de la posologie et/ou une modification du régime alimentaire. Une surveillance stricte doit être poursuivie par le médecin jusqu'à ce que le patient soit hors de danger.

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

Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide de 50 mL d'une solution glucosée concentrée (20 % à 30 %). Celle-ci doit être suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (à 10 %) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 1 g/L. Une surveillance étroite du patient sera instaurée et renforcée si besoin par le médecin en fonction de l'état du patient.

Du fait de la forte liaison du gliclazide aux protéines, une dialyse n'est pas nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : sulfamide hypoglycémiant – antidiabétique oral (A : Voies digestives et métabolisme), code ATC : A10BB09.

Mécanisme d'action

Le gliclazide diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur la libération d'insuline

Chez le diabétique de type 2, le gliclazide restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, en présence de glucose, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion.

Une majoration importante de la réponse insulinique est observée en réponse à un repas ou à un stimulus glucosé.

Propriétés 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 plaquettaire avec diminution des marqueurs d'activation plaquettaire (bêta thromboglobuline, thromboxane B_2),

- une action sur l'activité fibrinolytique de l'endothélium vasculaire (augmentation de l'activité tPA).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le gliclazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et la concentration sanguine est maximale entre la $11^{ème}$ et la $14^{ème}$ heure.

Distribution

La fixation aux protéines est de 94,2 % chez l'homme.

Élimination

La demi-vie apparente d'élimination terminale du gliclazide étant de vingt heures chez l'homme, ce traitement peut donc être administré en deux prises quotidiennes.

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire : moins de 1 % de la dose ingérée est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques, basées sur des études de toxicité chronique et de génotoxicité, n'ont mis en évidence aucun risque pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse à long terme n'a été réalisée.

Aucun effet tératogène n'a été rapporté chez l'animal ; seule une diminution du poids des fœtus a été observée chez des animaux ayant reçu des doses 25 fois plus élevées que la posologie maximale recommandée chez l'homme. Dans les études réalisées chez l'animal, l'administration de gliclazide n'a pas eu d'impact sur la fertilité et la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Béhénate de glycéryle, lactose monohydraté, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 60, 90, 100, 180 ou 270 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
49, AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 368 184 5 3 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 368 185 1 4 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 372 922 7 6 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 372 923 3 7 : 180 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 372 925 6 6 : 270 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 561 784 0 7 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.