For the Use of a Registered Medical Practitioner Only

PRESCRIBING INFORMATION

OZICLIDE MR

(Gliclazide Modified Release Tablets 60 mg)

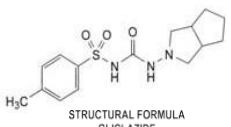
COMPOSITION
OZICLIDE MR
Each modified release tablet contains:
Gliclazide Ph. Eur.....60 mg

Excipients: Starch Pregelatinized, Lactose Monohydrate, Sodium Citrate, Purified Water, Hypromellose, Magnesium stearate.

Tablet Description: Gliclazide Modified Release Tablets 60 mg are white to off white oblong tablets, scored on both sides, engraved with 'Z' and 'I' on one side and plain on the other side.

DESCRIPTION[2]

OZICLIDE MR contains gliclazide. It is chemically designated as 1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulphonyl]urea. The molecular formula of gliclazide is $C_{15}H_{21}N_2O_3S$ and its molecular weight 323.4.



STRUCTURAL FORMULA
GLICLAZIDE

INDICATIONS[1]

Non insulin-dependent diabetes (type 2) in adults when dietary measures, physical exercise and weight loss alone are not sufficient to control blood glucose.

DOSE AND METHOD OF ADMINISTRATION[1,2]

The daily dose of Gliclazide Modified Release Tablets may vary from 30 to 120 mg once daily i.e., one half of **OZICLIDE MR** Tablet to 2 tablets of **OZICLIDE MR** Tablets 60 mg.

It is recommended that the medication be taken at breakfast time.

Initial dose
The recommended starting dose is 30 mg daily.

If blood glucose is effectively controlled, this dose may be used for maintenance treatment.

If blood glucose is not adequately controlled, the dose may be increased to 60, 90 or 120 mg daily, in successive steps. The interval between each dose increment should be at least 1 month except in patients whose blood glucose has not reduced after two weeks of treatment. In such cases, the dose may be increased at the end of the second week of treatment.

The maximum recommended daily dose is 120 mg.

Missed dose
If a dose is forgotten, the patient should be advised to skip the missed dose and take his or her usual dose at the regular time the next day. The dose taken on the next day should not be increased to account for the missed dose.

As with any hypoglycaemic agent, the dose should be adjusted according to the individual patient's metabolic response (blood glucose, HbA1c).

Switching from another oral antidiabetic agent to OZICLIDE MR
OZICLIDE MR can be used to replace other oral antidiabetic agents.

The dosage and the half-life of the previous antidiabetic agent should be taken into account when switching to **OZICLIDE MR**

A transitional period is not generally necessary. A starting dose of 30 mg should be used and this should be adjusted to suit the patient's blood glucose response, as described above.

When switching from a hypoglycaemic sulphonylurea with a prolonged half-life, a treatment free period of a few days may be necessary to avoid an additive effect of the two products, which might cause hypoglycaemia. The procedure described for initiating treatment should also be used when switching to treatment with **OZICLIDE MR**, i.e. a starting dose of 30 mg/day, followed by a stepwise increase in dose, depending on the metabolic response.

Combination treatment with other antidiabetic agents
OZICLIDE MR can be given in combination with biguanides, alpha glucosidase inhibitors or insulin.

In patients not adequately controlled with **OZICLIDE MR**, concomitant insulin therapy can be initiated under close medical supervision.

Special Populations

Elderly
OZICLIDE MR should be prescribed using the same dosing regimen recommended for patients under 65 years of age.

Patients with renal impairment
In patients with mild to moderate renal insufficiency the same dosing regimen can be used as in patients with normal renal function with careful patient monitoring. These data have been confirmed in reported clinical trials.

Patients at risk of hypoglycaemia
- undernourished or malnourished,
- severe or poorly compensated endocrine disorders (hypopituitarism, hypothyroidism, adrenocorticotrophic insufficiency),
- withdrawal of prolonged and/or high dose corticosteroid therapy,
- severe vascular disease (severe coronary heart disease, severe carotid impairment, diffuse vascular disease);

It is recommended that the minimum daily starting dose of 30 mg is used.

Paediatric population
The safety and efficacy of gliclazide in children and adolescents have not been established. No data are available.

USE IN SPECIAL POPULATIONS[1]

- **Pregnancy**

There is no experience with the use of gliclazide during pregnancy in humans, even though there are few data with other sulphonylureas.
In animal studies, gliclazide is not teratogenic.

Control of diabetes should be obtained before the time of conception to reduce the risk of congenital abnormalities linked to uncontrolled diabetes.

Oral hypoglycaemic agents are not suitable, insulin is the drug of first choice for treatment of diabetes during pregnancy. It is recommended that oral hypoglycaemic therapy is changed to insulin before a pregnancy is attempted, or as soon as pregnancy is discovered.

- **Lactation**

It is not known whether gliclazide or its metabolites are excreted in breast milk. Given the risk of neonatal hypoglycaemia, the product is contra-indicated in breast-feeding mothers.

CONTRAINDICATIONS[1]

Gliclazide is contraindicated in the following:
- Hypersensitivity to gliclazide or to any of the excipients of this formulation, other sulphonylureas, sulphonamides
- Type 1 diabetes
- Diabetic pre-coma and coma, diabetic keto-acidosis
- Severe renal or hepatic insufficiency: in these cases the use of insulin is recommended
- Treatment with miconazole (see **DRUG INTERACTIONS**)
- Lactation (see **USE IN SPECIAL POPULATIONS**).

WARNINGS AND PRECAUTIONS[1]

Hypoglycaemia

This treatment should be prescribed only if the patient is likely to have a regular food intake (including breakfast). It is important to have a regular carbohydrate intake due to the increased risk of hypoglycaemia if a meal is taken late, if an inadequate amount of food is consumed or if the food is low in carbohydrate. Hypoglycaemia is more likely to occur during low-calorie diets, following prolonged or strenuous exercise, alcohol intake or if a combination of hypoglycaemic agents is being used.

Hypoglycaemia may occur following administration of sulphonylureas (see **UNDESIRABLE EFFECTS**). Some cases may be severe and prolonged. Hospitalisation may be necessary and glucose administration may need to be continued for several days.
Careful selection of patients, of the dose used, and clear patient directions are necessary to reduce the risk of hypoglycaemic episodes.

Factors which increase the risk of hypoglycaemia:
- patient refuses or (particularly in elderly subjects) is unable to co-operate
- malnutrition, irregular mealtimes, skipping meals, periods of fasting or dietary changes
- imbalance between physical exercise and carbohydrate intake
- renal insufficiency
- severe hepatic insufficiency
- overdose of gliclazide
- certain endocrine disorders: thyroid disorders, hypopituitarism and adrenal insufficiency
- concomitant administration of certain other medicines (see **DRUG INTERACTIONS**).

Renal and hepatic insufficiency: the pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of gliclazide may be altered in patients with hepatic insufficiency or severe renal failure. A hypoglycaemic episode occurring in these patients may be prolonged, so appropriate management should be initiated.

Patient information

The risks of hypoglycaemia, together with its symptoms (see **UNDESIRABLE EFFECTS**), treatment, and conditions that predispose to its development, should be explained to the patient and to family members.

The patient should be informed of the importance of following dietary advice, of taking regular exercise, and of regular monitoring of blood glucose levels.

Poor blood glucose control: blood glucose control in a patient receiving antidiabetic treatment may be affected by any of the following: fever, trauma, infection or surgical intervention. In some cases, it may be necessary to administer insulin.

The hypoglycaemic efficacy of any oral antidiabetic agent, including gliclazide, is attenuated over time in many patients: this may be due to progression in the severity of the diabetes, or to a reduced response to treatment. This phenomenon is known as secondary failure which is distinct from primary failure, when an active substance is ineffective as first-line treatment. Adequate dose adjustment and dietary compliance should be considered before classifying the patient as secondary failure.

Laboratory tests: Measurement of glycated haemoglobin levels (or fasting venous plasma glucose) is recommended in assessing blood glucose control. Blood glucose self-monitoring may also be useful.
Treatment of patients with G6PD-deficiency with sulphonylurea agents can lead to haemolytic anaemia. Since gliclazide belongs to the chemical class of sulphonylurea drugs, caution should be used in patients with G6PD-deficiency and a non-sulphonylurea alternative should be considered.

Effects on ability to drive and use machines
Gliclazide has no known influence on the ability to drive and use machines. However, patients should be made aware of the symptoms of hypoglycaemia and should be careful if driving or operating machinery, especially at the beginning of treatment.

Lactose
OZICLIDE MR contains lactose. Patients with hereditary problems of galactose intolerance, glucose-galactose malabsorption or the Lapp lactose deficiency should not take this medicine.

DRUG INTERACTIONS[1]

The following products are likely to increase the risk of hypoglycaemia

Contra-indicated combination

- ***Miconazole (systemic route, oromucosal gel):*** increases the hypoglycaemic effect with possible onset of hypoglycaemic symptoms, or even coma.

Combinations which are not recommended

- ***Phenylbutazone (systemic route):*** increases the hypoglycaemic effect of sulphonylureas (displaces their binding to plasma proteins and/or reduces their elimination).

It is preferable to use a different anti-inflammatory agent, or else to warn the patient and emphasise the importance of self-monitoring. Where necessary, adjust the dose during and after treatment with the anti-inflammatory agent.

- ***Alcohol:*** increases the hypoglycaemic reaction (by inhibiting compensatory reactions) that can lead to the onset of hypoglycaemic coma.

Avoid alcohol or medicines containing alcohol

Combinations requiring precautions for use

Potentiation of the blood glucose lowering effect and thus, in some instances, hypoglycaemia may occur when one of the following drugs is taken:

Other anti-diabetic agents (insulins, acarbose, metformin, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists), beta-blockers, fluconazole, angiotensin converting enzyme inhibitors (captopril, enalapril), H_2-receptor antagonists, MAOIs, sulphonamides, clarithromycin and non-steroidal anti-inflammatory agents.

The following products may cause an increase in blood glucose levels

Combination which is not recommended

- ***Danazol:*** diabetogenic effect of danazol. If the use of this active substance cannot be avoided, warn the patient and emphasise the importance of urine and blood glucose monitoring. It may be necessary to adjust the dose of the antidiabetic agent during and after treatment with danazol.

Combinations requiring precautions during use

- ***Chlorpromazine (neuroleptic agent):*** high doses (>100 mg per day of chlorpromazine) increase blood glucose levels (reduced insulin release).

Warn the patient and emphasise the importance of blood glucose monitoring. It may be necessary to adjust the dose of the antidiabetic active substance during and after treatment with the neuroleptic agent.

Glucocorticoids (systemic and local route: intra-articular, cutaneous and rectal preparations) and tetracosactrin: increase in blood glucose levels with possible ketosis (reduced tolerance to carbohydrates due to glucocorticoids).

Warn the patient and emphasise the importance of blood glucose monitoring, particularly at the start of treatment. It may be necessary to adjust the dose of the antidiabetic active substance during and after treatment with glucocorticoids.

- ***Ritodrine, salbutamol, terbutaline (I.V.):*** Increased blood glucose levels due to beta-2 agonist effects.

Emphasise the importance of monitoring blood glucose levels. If necessary, switch to insulin.
Combination which must be taken into account

- ***Anticoagulant therapy (Warfarin):*** Sulphonylureas may lead to potentiation of anticoagulation during concurrent treatment.

Adjustment of the anticoagulant may be necessary.

UNDESIRABLE EFFECTS[1,2]

Based on the experience with gliclazide, the following undesirable effects have been reported.

Hypoglycaemia

As for other sulphonylureas, treatment with gliclazide can cause hypoglycaemia, if mealtimes are irregular and, in particular, if meals are skipped. Possible symptoms of hypoglycaemia are: headache, intense hunger, nausea, vomiting, lassitude, sleep disorders, agitation, aggression, poor concentration, reduced awareness and slowed reactions, depression, confusion, visual and speech disorders, aphasia, tremor, paresis, sensory disorders, dizziness, feeling of powerlessness, loss of self-control, delirium, convulsions, shallow respiration, bradycardia, drowsiness and loss of consciousness, possibly resulting in coma and lethal outcome.

In addition, signs of adrenergic counter-regulation may be observed: sweating, clammy skin, anxiety, tachycardia, hypertension, palpitations, angina pectoris and cardiac arrhythmia.

Usually, symptoms disappear after intake of carbohydrates (sugar). However, artificial sweeteners have no effect. Experience with other sulphonylureas shows that hypoglycaemia can recur even when measures prove effective initially.

If a hypoglycaemic episode is severe or prolonged, and even if it is temporarily controlled by intake of sugar, immediate medical treatment or even hospitalisation are required.

Gastrointestinal disturbances, including abdominal pain, nausea, vomiting dyspepsia, diarrhoea, and constipation have been reported: if these should occur they can be avoided or minimised if gliclazide is taken with breakfast.

The following undesirable effects have been more rarely reported:

- *Skin and subcutaneous tissue disorders:* rash, pruritus, urticaria, angioedema, erythema, maculopapular rashes, bullous reactions (such as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)

- *Blood and lymphatic system disorders:* Changes in haematology are rare. They may include anaemia, leucopenia, thrombocytopenia, granulocytopenia. These are in general reversible upon discontinuation of medication.

- *Hepato-biliary disorders:* raised hepatic enzyme levels (AST, ALT, alkaline phosphatase), hepatitis (isolated reports). Discontinue treatment if cholestatic jaundice appears.

These symptoms usually disappear after discontinuation of treatment.

- Eye disorders

Transient visual disturbances may occur especially on initiation of treatment, due to changes in blood glucose levels.

- Class attribution effects:

As for other sulphonylureas, the following adverse events have been observed:
- cases of erythrocytopenia, agranulocytosis, haemolytic anaemia, pancytopenia, allergic vasculitis, hyponatremia, elevated liver enzyme levels and even impairment of liver function (e.g. with cholestasis and jaundice) and hepatitis which regressed after withdrawal of the sulphonylurea or led to life-threatening liver failure in isolated cases.
- *hypothyroidism:* a decrease in the uptake of radioactive iodine by the thyroid gland has been reported with other sulfonylurea drugs. This has not been shown with gliclazide 80 mg tablets during a study involving 15 patients.
- gout, glycosuria, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, thirst. Cases of hepatic porphyria and disulfiram-like reactions have been described with sulfonylurea drugs. Clinical experience to date has shown that gliclazide 80 mg tablets has a low incidence of disulfiram type reactions.
- fungal dermatitis, eczema, hyperkeratosis, nail disorder, onychomycosis, dry skin, skin ulceration. These reactions may persist during treatment, which must be then interrupted. Cases of porphyria tarda and of photosensitivity have also been described with sulfonylurea drugs.

Other reported undesirable effects are: Infection viral, otitis media, rhinitis, bronchitis, pharyngitis, upper respiratory infection, coughing, pneumonia, sinusitis, back pain, arthralgia, arthrosis, arthritis, tendinitis, myalgia, inflicted injury, asthenia, oedema legs, urinary tract infections, gastritis, gastroenteritis, neuralgia, hyperglycemia, lipid metabolism disorder, hyperlipaemia, dermatitis, conjunctivitis.

Allergy, carpal tunnel syndrome, chest pain, fever, infection, fungal infection, leg pain, malaise, pain, weight increase, arterritis, cardiac failure, cerebrovascular disorder, coronary artery disorder, epistaxis, hypotension, myocardial infarction, thrombophlebitis, vein disorder, nervousness, neuropathy. Anal fissure, appetite increased, colitis, duodenal ulcer, epigastric fullness, faecal incontinence, flatulence, gastric irritation, gastroesophageal reflux, GI neoplasm benign, hemorrhoids, melena, dry mouth, oesophagitis, saliva increased, tooth ache, tooth disorder. These reactions are generally dose-related and may disappear when the dose is reduced. Arthropathy, bursitis, hernia congenital, skeletal pain, spine malformation, balanoposthitis, benign female breast neoplasm, impotence, mastitis, menstrual disorder, prostatic disorder, vaginitis. Asthma, dyspnea, tracheitis, hearing decreased, tinnitus, hepatomegaly. Cataract, conjunctival haemorrhage, diplopia, glaucoma, abnormal lacrimation, retinal disorder, abnormal vision, vitreous disorder, xerophthalmia. Albuminuria, cystitis, nocturia, polyuria, renal calculus, renal cyst, mild to moderate elevations of LDH and creatinine, pancreatitis.

OVERDOSE[1]

An overdose of sulphonylureas may cause hypoglycaemia.

Moderate symptoms of hypoglycaemia, without any loss of consciousness or neurological signs, must be corrected by carbohydrate intake, dose adjustment and/or change of diet. Strict monitoring should be continued until the doctor is sure that the patient is out of danger.

Severe hypoglycaemic reactions, with coma, convulsions or other neurological disorders are possible and must be treated as a medical emergency, requiring immediate hospitalisation.

If hypoglycaemic coma is diagnosed or suspected, the patient should be given a rapid I.V. injection of 50 mL of concentrated glucose solution (20 to 30 %). This should be followed by continuous infusion of a more dilute glucose solution (10 %) at a rate that will maintain blood glucose levels above 1 g/L. Patients should be monitored closely and, depending on the patient's condition after this time, the doctor will decide if further monitoring is necessary.

Dialysis is of no benefit to patients due to the strong binding of gliclazide to proteins.

PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES[1,2]

- **Pharmacodynamic effects**

Gliclazide is a hypoglycaemic sulphonylurea oral antidiabetic active substance differing from other related compounds by an N-containing heterocyclic ring with an endocyclic bond.

Gliclazide reduces blood glucose levels by stimulating insulin secretion from the β-cells of the islets of Langerhans. Increase in postprandial insulin and C-peptide secretion persists after two years of treatment.

In addition to these metabolic properties, gliclazide has haemovascular properties.

Effects on insulin release
In type 2 diabetics, gliclazide restores the first peak of insulin secretion in response to glucose and increases the second phase of insulin secretion. A significant increase in insulin response is seen in response to stimulation induced by a meal or glucose.

Haemovascular properties
Gliclazide decreases microthrombosis by two mechanisms which may be involved in complications of diabetes:

- a partial inhibition of platelet aggregation and adhesion, with a decrease in the markers of platelet activation (beta thromboglobulin, thromboxane B_2).
- an action on the vascular endothelium fibrinolytic activity with an increase in tPA activity.

Antioxidant effects
A reported controlled clinical study in diabetics has confirmed the antioxidant effects of gliclazide. Reduction in plasma levels of lipid peroxides, increase in the activity of erythrocyte superoxide dismutase have been reported.

- **Pharmacokinetics**

Absorption
Plasma levels increase progressively during the first 6 hours, reaching a plateau which is maintained from the sixth to the twelfth hour after administration.

Intra-individual variability is low.

Gliclazide is completely absorbed. Food intake does not affect the rate or degree of absorption.

Distribution
Plasma protein binding is approximately 95%. The volume of distribution is around 30 litres.

A single daily intake of gliclazide 30 mg MR Tablets maintains effective gliclazide plasma concentrations over 24 hours.

Biotransformation
Gliclazide is mainly metabolised in the liver and excreted in the urine: less than 1% of the unchanged form is found in the urine. No active metabolites have been detected in plasma.

Elimination
The elimination half-life of gliclazide varies between 12 and 20 hours.

Linearity/non-linearity
The relationship between the dose administered ranging up to 120 mg and the area under the concentration time curve is linear.

Special populations

Elderly
No clinically significant changes in pharmacokinetic parameters have been observed in elderly patients.

PRECLINICAL SAFETY[1]

- **Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility**

Preclinical data reveal no special hazards for humans based on reported conventional studies of repeated dose toxicity and genotoxicity. Long term carcinogenicity studies have not been reported. No teratogenic changes have been reported in animal studies, but lower foetal body weight was reported in animals receiving doses 25 fold higher than the maximum recommended dose in humans.

STORAGE
Store below 30°C

KEEP ALL MEDICINES OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

SUPPLY
Blister pack of 3x10 tablets

REFERENCES

1. Summary of Product Characteristics of Diamicron 30 mg MR Tablets, Les Laboratoires Servier, France, revised in July 2012.
2. Product Monograph "DIAMICRON" MR, SERVIER CANADA Inc., revised in June, 2012.

Information Compiled in October 2013

Diamicron® is the registered trade mark of its respective owner and is not trademark of Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. The maker of this brand is not affiliated with and does not endorse Sun Pharmaceutical Ind. Ltd. or its products.

Manufactured in India by
Sun Pharmaceutical Ind. Ltd.
Paonta Sahib, Dist. Sirmour
Himachal Pradesh - 173 025, INDIA

(English Text)

Font size : 5.5 pt.

Pour la seule utilisation d'un médecin agréé

INFORMATIONS POSOLOGIQUES

OZICLIDE MR

(Gliclazide comprimés à libération modifiée 60 mg)

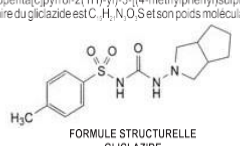
COMPOSITION
OZICLIDE MR
Chaque comprimé à libération modifié contient :
Gliclazide Ph. Eur.....60 mg

Excipients : amidon prégélatinisé, lactose monohydraté, citrate de sodium, eau purifiée, hypromellose, stéarate de magnésium.

Description comprimés: Le gliclazide comprimés à libération modifiée de 60 mg sont des comprimés blanc à blanc cassé allongés, marqués sur les deux faces, gravé «Z» et «I» sur une face et lisse sur l'autre face.

DESCRIPTION[2]

OZICLIDE MR contient le gliclazide. Il est chimiquement désigné comme 1-(hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulphonyl]urée. La formule moléculaire du gliclazide est $C_{15}H_{21}N_2O_3S$ et son poids moléculaire est 323.4.



FORMULE STRUCTURELLE
GLICLAZIDE

INDICATIONS[1]

Dans le diabète non insulinodépendant (type 2) chez les adultes lorsque des mesures diététiques, l'exercice physique et la perte de poids ne sont pas suffisants pour le contrôle de la glycémie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION[1,2]

La dose quotidienne de gliclazide comprimés à libération modifiée peut varier de 30 à 120 mg une fois par jour, c'est-à-dire d'un demi comprimé à 2 comprimés de **OZICLIDE MR** comprimés à libération modifiée 60 mg.

On recommande que le médicament soit pris au petit déjeuner.

Dose initiale
La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour.
Si la glycémie est efficacement contrôlée, cette dose peut être utilisée pour le traitement d'entretien.

Si la glycémie n'est pas suffisamment contrôlée, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs. L'intervalle entre chaque augmentation posologique doit être d' au moins 1 mois, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie n'est pas diminuée après deux semaines de traitement. Dans ce cas, la dose peut être augmentée à la fin de la deuxième semaine de traitement.

La dose quotidienne maximale recommandée est de 120 mg.

Passage d'un autre agent antidiabétique oral à OZICLIDE MR
OZICLIDE MR peut être utilisé en remplacement d'autres agents antidiabétiques.

La dose et la demi-vie de l'agent antidiabétique précédent doivent être prises en considération lors du passage à **OZICLIDE MR**.

Une période transitoire n'est généralement pas nécessaire. Une dose initiale de 30 mg doit être utilisée et elle doit être ajustée pour s'adapter à la réponse glycémique du patient, comme décrit ci-dessus.

Lors du passage d'un sulfamide hypoglycémiant avec une demi-vie prolongée, une période sans traitement de quelques jours peut être nécessaire pour éviter l'effet additif des deux médicaments qui peut entraîner l'hypoglycémie. La procédure décrite pour l'initiation du traitement doit être utilisée lors du passage au traitement par **OZICLIDE MR**, c'est-à-dire une dose initiale de 30 mg/jour, suivie d'une augmentation par pallier de la dose, en fonction de la réponse métabolique.
Traitement d'association avec d'autres agents antidiabétiques
OZICLIDE MR peut être administré en association avec les biguanides, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou l'insuline.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par **OZICLIDE MR**, un traitement concomitant par l'insuline peut être initié sous une supervision médicale étroite.

Populations particulières

Personnes âgées
OZICLIDE MR doit être prescrit en utilisant le même schéma posologique recommandé pour les patients âgés de moins de 65 ans.

Patients atteints d'insuffisance rénale
Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée, le même schéma posologique peut être le même que chez les patients présentant une fonction rénale normale, avec une surveillance attentive du patient. Ces données ont été confirmées lors d'études cliniques rapportées.

Patients à risque d'hypoglycémie
- États de dénutrition ou de malnutrition,
- Maladies endocriniennes graves ou mal compensées (hypopituitarisme, hypothyroïdie insuffisance en hormone adrénocorticotropique),
- Retrait d'un traitement prolongé par des corticostéroïdes et/ou à dose élevée,
- Maladie vasculaire grave (maladie coronarienne, grave altération de la carotide, maladie vasculaire diffuse) ;

On recommande d'utiliser la dose initiale quotidienne minimale de 30 mg.

Populations pédiatriques
La tolérance et l'efficacité du gliclazide chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES[1]

- **Grossesse**

Il n'existe pas d'expérience avec l'utilisation du gliclazide pendant la grossesse chez l'homme, même s'il existe des données limitées avec d'autres sulfonylurées.
Lors d'études animales, le gliclazide n'est pas tératogénique.

Le contrôle du diabète doit être obtenu avant la conception afin de réduire le risque d'anomalies congénitales liées au diabète non contrôlé.

Les agents hypoglycémiques ne sont pas appropriés, l'insuline est le médicament de premier choix pour le traitement du diabète pendant la grossesse. On recommande que le traitement par des agents hypoglycémiques oraux soit changé pour l'insuline avant la grossesse ou dès qu'une grossesse est découverte.

- **Allaitement**

On ne sait pas si le gliclazide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Étant donné le risque d'hypoglycémie néonatal, le médicament est contre-indiqué chez les mères allaitantes.

CONTRE-INDICATIONS[1]

Le gliclazide est contre-indiqué dans les cas suivants :
- Hypersensibilité au gliclazide ou à l'un de ses excipients, d'autres sulfonylurées, sulphonamides
- Diabète de type 1
- Coma ou pré-coma diabétique, acidocétose diabétique
- Insuffisance rénale ou hépatique grave ; dans ces cas, on recommande l'utilisation de l'insuline
- Traitement par le miconazole (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)
- Allaitement (voir **UTILISATION DANS LES POPULATIONS PARTICULIÈRES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI[1]

Hypoglycémie

Ce traitement doit uniquement être prescrit si le patient est susceptible d'avoir une alimentation régulière (y compris le petit déjeuner). Il est important d'avoir un apport régulier en glucides, en raison du risque élevé d'hypoglycémie si un repas est pris tardivement, si une quantité insuffisante de nourriture est consommée ou le repas est pauvre en glucides. L'hypoglycémie est plus susceptible de survenir pendant les régimes pauvres en calories, après un exercice prolongé ou intense, la consommation d'alcool ou si une association d'agents hypoglycémiques est utilisée.

L'hypoglycémie peut survenir après l'administration de sulfonylurées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Certains cas peuvent être graves et prolongés. Une hospitalisation peut être nécessaire et l'administration de glucose peut nécessiter une poursuite de plusieurs jours.
Une sélection prudente des patients, de la dose utilisée et des recommandations claires aux patients sont nécessaires pour réduire le risque d'épisodes hypoglycémiques.

Les facteurs qui peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie :
- Le patient refuse ou (surtout chez les sujets âgés) est incapable de coopérer
- Malnutrition, repas irréguliers, saut des repas, périodes de jeun ou modifications alimentaires
- Déséquilibre entre l'exercice physique et l'apport en glucides
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique grave
- Surdosage de gliclazide
- Certaines affections endocriniennes : affections de la thyroïde, hypopituitarisme et insuffisance surrénale
- L'administration concomitante de certains médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTS**).

Insuffisances rénale et hépatique : les propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques du gliclazide peuvent être altérées chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'une insuffisance rénale grave. Un épisode hypoglycémique survenant chez ces patients peut être prolongé, par conséquent un traitement approprié doit être initié.

Informations du patient

Les risques d'hypoglycémie avec ses symptômes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**), le traitement et les maladies qui prédisposent à son développement, doivent être expliqués au patient et aux membres de sa famille.

Le patient doit être informé de l'importance à suivre les conseils alimentaires, de faire de l'exercice régulièrement et d'une surveillance régulière du taux de glycémie.

Faible contrôle de la glycémie : le contrôle de la glycémie chez un patient recevant un traitement antidiabétique peut être affecté par l'un des cas suivants : la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale. Dans certains cas, l'administration de l'insuline peut être nécessaire.

L'efficacité hypoglycémique de tout agent antidiabétique oral, y compris le gliclazide, est atténuée au fil du temps chez beaucoup de patient : cela peut être dû à la progression de la gravité du diabète ou une réponse réduite au traitement. Ce phénomène est connu comme échec secondaire, qui est différent de l'échec primaire lorsqu'une substance active est inefficace comme traitement de première intention. Un ajustement posologique approprié et un respect du régime doivent être envisagés avant la classification du patient comme échec secondaire.

Tests de laboratoire : on recommande la mesure des taux d'hémoglobines glyquées (ou glycémie veineuse à jeun) pour l'évaluation du contrôle glycémique. Une auto-surveillance de la glycémie peut être utile.
Le traitement des patients atteints de déficit en G6PD par des agents sulphonylurés peut entraîner une anémie hémolytique. Puisque le gliclazide appartient à la classe chimique des sulfonylurées, la prudence doit être utilisée chez les patients atteints de déficit en G6PD et une alternative sans sulfonylurées doit être envisagée.

Effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines
Le gliclazide n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, les patient doivent être informés des symptômes de l'hypoglycémie et doivent être prudents pendant la conduite ou l'utilisation des machines, surtout au début du traitement.

Lactose
OZICLIDE MR contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de syndrome de malabsorption glucose-galactose ou du déficit en lactase de Lapp , ne doivent pas prendre ce médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES[1]

Les médicaments suivants sont susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie

Association contre-indiquée

- ***Miconazole (voie systémique, gel oromuqueux) :*** augmente l'effet hypoglycémique avec une apparition possible de symptômes hypoglycémiques ou même le coma.

Associations qui ne sont pas recommandées

- ***Phénylbutazone (voie systémique) :*** augmente l'effet hypoglycémique des sulfonylurées (déplace leur liaison aux protéines plasmatiques et/ou réduit leur élimination).

Il est préférable d'utiliser un agent anti-inflammatoire différent ou avertir le patient et insister sur l'importance de l'auto-surveillance. Le cas échéant, il faut ajuster la dose pendant et après le traitement par l'agent anti-inflammatoire.

- ***Alcool :*** augmente la réaction hypoglycémique (en inhibant les réactions compensatrices) qui peut entraîner l'apparition d'un coma hypoglycémique.

Éviter l'alcool ou les médicaments contenant de l'alcool.

Associations nécessitant des précautions d'utilisation

La potentialisation de l'effet hypoglycémiant, dans certains cas, (hypoglycémie) peut survenir lorsqu'un des médicaments suivants est administré :

Autres agents antidiabétiques (insuline, acarbose, metformine, thiazolidinediones, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4, agonistes du récepteur GLP-2), bêtabloquants, fluconazole, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs H2, IMAO, sulphonamides, clarithromycine et agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les médicaments suivants peuvent entraîner une augmentation du taux de glycémie

Association qui n'est pas recommandée

- ***Danazol :*** effet diabétogène du danazol. Si l'utilisation de cette substance active ne peut pas être évitée, il faut prévenir le patient et insister sur l'importance de la surveillance de l'urine et de la glycémie. Un ajustement posologique de l'agent antidiabétique peut être nécessaire pendant et après le traitement par le danazol.

Associations nécessitant des précautions pendant l'utilisation

- ***Chlorpromazine (agent neuroleptique) :*** des doses élevées (>100 mg par jour de chlorpromazine) augmentent le taux de glycémie (faible production d'insuline).

Il faut avertir le patient et insister sur l'importance de la surveillance de la glycémie. Un ajustement posologique de la substance antidiabétique active peut être nécessaire pendant et après le traitement par des neuroleptiques.

Glucocorticoïdes (voie locale et systémique : préparations intra-articulaires, cutanées et rectale) et téracosactrin : augmentations du taux de glycémie avec une possible cétose (réduction de la tolérance aux glucides due aux glucocorticoïdes).

Il faut avertir les patients et insister sur l'importance de la surveillance de la glycémie, surtout au début du traitement. Un ajustement posologique de la substance antidiabétique active peut être nécessaire pendant et après le traitement par des glucocorticoïdes.

- ***Ritodrine, salbutamol, terbutaline (I.V.) :*** augmentation du taux de glycémie due aux effets des agonistes béta-2.

Il faut insister sur l'importance de la surveillance du taux de glycémie. Il faut passer à l'insuline, le cas échéant.
Association qui doit être pris en considération

- ***Traitement anticoagulant (warfarine) :*** les sulfonylurées peuvent entraîner la potentialisation de la coagulation pendant le traitement concomitant.

Un ajustement de l'anticoagulant peut être nécessaire.

EFFETS INDÉSIRABLES[1,2]

En fonction de l'expérience avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés.

Hypoglycémie

Comme pour d'autres sulfonylurées, le traitement par le gliclazide peut entraîner l'hypoglycémie, si les heures de repas sont irrégulières et, surtout, si les repas sont sautés. Les symptômes possibles de l'hypoglycémie sont : les maux de tête, une faim intense, les nausées, les vomissements, la lassitude, les troubles de sommeil, l'agitation, l'agression, les troubles de concentration, une réduction de la conscience et un ralentissement des réactions, la dépression, la confusion, des affections visuelles et de l'élocution, l'aphasie, les tremblements, la parésie, les troubles sensoriels, le vertige, le sentiment d'impuissance, la perte de la maîtrise de soi, le délire, les convulsions, une respiration superficielle, la bradycardie, la somnolence et la perte de conscience, entraînant probablement le coma et une issue fatale.

De plus, les signes de contre-régulation adrénergique peuvent être observés : transpiration, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitation, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Les symptômes disparaissent généralement après la prise de glucides (sucre). Les édulcorants artificiels n'ont pas d'effet. L'expérience avec d'autres sulfonylurées montre que l'hypoglycémie peut survenir même si les mesures sont efficaces au début.

Si un épisode hypoglycémique sévère et prolongé survient même si la glycémie est momentanément contrôlée par la prise de glucides, il faut immédiatement un traitement médical et parfois une hospitalisation.

Des troubles gastro-intestinaux, y compris des douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la dyspepsie, la diarrhée et la constipation ont été rapportés : s'ils doivent survenir, ils peuvent être évités ou réduits si le gliclazide est pris avec le petit déjeuner.

Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés :

- *Affections cutanées et du tissu sous-cutané :* éruption cutanée, prurit, urticaire, œdème de Quincke, érythème, éruptions maculo-papuleuses, réactions bulleuses (tel que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique)

- *Affections hématologiques et du système lymphatique :* des changements de l'hématologie sont rares. Ils peuvent inclure l'anémie, la leucopénie, la thrombocytopénie, la granulocytopénie. Ils sont généralement réversibles après l'arrêt du médicament.

- *Affections hépatobiliaires :* augmentations des concentrations des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline), hépatite (cas isolés). Il faut arrêter le traitement si un ictère cholestatique survient.

Ces symptômes disparaissent généralement après l'interruption du traitement.

- Affections oculaires

Des troubles visuels transitoires peuvent survenir, surtout au début du traitement, en raison de changements du taux de glycémie.

- Effets dus à la classe :

Comme pour d'autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants peuvent surv