

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 juillet 2015****DIAMICRON 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée****B/30 (CIP : 34009 338 146 8 7)****B/90 (CIP : 34009 338 233 8 2)**Laboratoire **SERVIER**

DCI	gliclazide
Code ATC (2015)	A10BB09 (antidiabétiques, insulines exclues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure décentralisée)	Date de l'AMM : 24/12/2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Médicaments hypoglycémiants, insulines exclues A10BB Sulfonylurées A10BB09 Gliclazide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 12/10/2010 (JO du 19/10/2010)

Dans son dernier avis du 30 juin 2010, la Commission a considéré que le SMR de la spécialité DIAMICRON 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. »

03.2 Posologie

« La dose quotidienne de DIAMICRON 60 mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. [...] »

La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (½ comprimé de DIAMICRON 60 mg).

- si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien,
- si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après 2 semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la 2e semaine de traitement.

La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3,4,5} qui ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 12/11/2011 au 11/11/2012.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications du RCP ont été réalisées en date du 3 mai 2013 concernant notamment les rubriques posologie et mode d'administration, contre-indications, mises en garde, effets indésirables (cf. tableau joint en annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), DIAMICRON 60 mg a fait l'objet de 1 701 747 prescriptions (1 013 793 prescriptions pour la boîte de 30 et 687 954 prescriptions pour la boîte de 90), dont 58% chez des patients âgés de plus de 65 ans.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète non insulino-dépendant (de type 2) de l'adulte et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁶.

Depuis le dernier avis de la Commission du 30 juin 2010 (inscription), la place de DIAMICRON 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée, dans la stratégie thérapeutique du diabète non insulino-dépendant (de type 2) de l'adulte n'a pas été modifiée.

¹ Zoungas S, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2014. Oct 9;371(15):1392-406.

² Perkovic V, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 2013 Mar;83(3):517-23.

³ Simpson SH, et al. PRE-PRINT: Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Jan;3(1):43-51.

⁴ Abdelmoneim AS, et al. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared to gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. Diabetes Obes Metab 2014;16:22-9.

⁵ Schramm TK, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. Eur Heart J 2011;32:1900-8.

⁶ Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 30 juin 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre du traitement symptomatique de la glycémie du diabète de type 2.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Ces spécialités conservent une place dans la prise en charge du diabète de type 2 en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine ou en association à d'autres antidiabétiques, dans le respect des stratégies thérapeutiques recommandées.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques appartenant à la même classe thérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité DIAMICRON 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**
- ▶ **Conditionnement :** Il est adapté aux conditions de prescription.

Annexe : modifications portant sur les rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 4.8 du RCP de Diamicon 60 mg, comprimé sécable à libération modifiée (gliclazide)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (Diamicon 60mg) 24/12/2009	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (Diamicon 60mg) 03/05/2013
<p>4.2. Posologie et mode d'administration Voie orale. Réservé à l'adulte. La dose quotidienne de DIAMICRON® 60mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). <u>Dose initiale :</u> La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (½ comprimé de DIAMICRON® 60mg).</p> <ul style="list-style-type: none"> • si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien, • si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, <u>en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier</u>, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la deuxième semaine de traitement. <p>La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de DIAMICRON® 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de DIAMICRON® 30 mg. La sécabilité de DIAMICRON® 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer la flexibilité de la dose. <u>Relais de DIAMICRON® 80 mg, comprimés par DIAMICRON® 60 mg, comprimés sécables à libération modifiée :</u> Un comprimé de DIAMICRON® 80 mg est comparable à 30mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de DIAMICRON® 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. <u>Relais d'un autre anti-diabétique oral par DIAMICRON® 60 mg :</u> DIAMICRON® 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration Voie orale. Réservé à l'adulte. La dose quotidienne de DIAMICRON 60mg peut varier de ½ à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la dose doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). <u>Dose initiale :</u> La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour (½ comprimé de DIAMICRON 60mg).</p> <ul style="list-style-type: none"> • si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette dose peut être adoptée comme traitement d'entretien, • si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la dose peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, <u>en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier</u>, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la dose dès la fin de la deuxième semaine de traitement. <p>La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de DIAMICRON 30 mg. La sécabilité de DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer la flexibilité de la dose. <u>Relais de DIAMICRON 80 mg, comprimés par DIAMICRON 60 mg, comprimés sécables à libération modifiée :</u> Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30mg de la formulation à libération modifiée (soit ½ comprimé de DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. <u>Relais d'un autre anti-diabétique oral par DIAMICRON 60 mg :</u> DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la dose et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être</p>

Dans ce cas, la dose et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte.

Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une dose de 30 mg. La dose sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient.

En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie.

Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par DIAMICRON® 60 mg, c'est à dire de commencer à la dose de 30 mg par jour, puis d'augmenter la dose par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques.

Association aux autres antidiabétiques oraux :

DIAMICRON® 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline.

Chez les patients insuffisamment équilibrés avec DIAMICRON® 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale.

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, DIAMICRON® 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive.

Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques.

Chez les patients à risque d'hypoglycémie :

- états de dénutrition ou de malnutrition,
- pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale),
- sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose,
- pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse) ;

Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour.

Il n'existe pas de données ni d'essai clinique chez l'enfant.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité connue au gliclazide ou à l'un des constituants, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ;
- diabète de type 1 ;

prises en compte.

Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une dose de 30 mg. La dose sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient.

En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie.

Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la dose de 30 mg par jour, puis d'augmenter la dose par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques.

Association aux autres antidiabétiques oraux :

DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline.

Chez les patients insuffisamment équilibrés avec DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale.

Populations particulières

Sujets âgés

~~Chez les sujets âgés de plus de 65 ans~~, DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans.

Patients atteints d'une insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive.

Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques.

Chez les Patients à risque d'hypoglycémie

- états de dénutrition ou de malnutrition,
- pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance anté-hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale),
- sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose,
- pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse) ;

Il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

Il n'existe pas de données chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

- pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique ;
- insuffisance rénale ou hépatique sévère : 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

HYPOGLYCEMIES :

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 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 hypoglycémifiants.

Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémifiants (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 dose 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 DIAMICRON® 60 mg ;
- certains troubles 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

- hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux autres sulfonurées, aux sulfamides ;
- diabète de type 1 ;
- pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique ;
- insuffisance 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 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 hypoglycémifiants.

Des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamides hypoglycémifiants (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 dose 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 DIAMICRON® 60 mg ;
- certains troubles 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, 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 : 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.

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

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 : 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.

Analyses biologiques :

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

4.8. Effets indésirables

Selon l'expérience clinique avec le gliclazide et d'autres sulfonylurées, les effets indésirables suivants doivent être mentionnés :

Hypoglycémies

Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, le traitement par DIAMICRON® 60 mg 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 adrénargiques 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 hypoglycémiant 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 pendant le petit-déjeuner.

Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés :

- **Eruptions cutanéomuqueuses** : rash, prurit, urticaire, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses.
- **Troubles hématologiques** : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
- **Troubles hépatobiliaires** : 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.

4.8. Effets indésirables

Selon l'expérience clinique avec le gliclazide ~~et d'autres sulfonylurées~~, les effets indésirables suivants ~~doivent être mentionnés~~ ont été rapportés :

Hypoglycémies

Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiant, le traitement par DIAMICRON ~~60 mg~~ 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 adrénargiques 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 hypoglycémiant 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 pendant le petit-déjeuner.

Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés :

- **Eruptions cutanéomuqueuses** : rash, prurit, urticaire, **angio-œdème**, érythème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (**tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique**).
- **Troubles hématologiques** : ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopénie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement.
- **Troubles hépatobiliaires** : 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

Effet de classe :

- De rares cas d'érythrocytopénie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie et de vasculite allergique ont été décrits avec d'autres sulfamides hypoglycémiants.

De rares cas d'augmentation du taux des enzymes hépatiques, d'insuffisance hépatique (cholestase et ictère) voire d'hépatite ont été observées avec d'autres sulfamides hypoglycémiants et qui ont régressé à l'arrêt du traitement ; seuls quelques cas ont conduit à une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital.

traitement.

Effets de classe :

Comme pour les autres sulfamides hypoglycémiants, les effets indésirables suivants ont été observés : érythrocytopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, pancytopenie, 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.