

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLUCOTROL XL 2.5 mg Kontrollü Salım Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Glipizid 2.750 mg/tablet*

*2.5 mg'ın salınımını sağlamak için % 9.8 overaj ilave edilmektedir.

Yardımcı Maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Kontrollü Salım Tableti

Yuvarlak, bikonveks mavi kaplı tablet. Tabletten bir yüzünde delik vardır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tek başına uygun diyet rejiminin başarılı olmadığı Tip 2 diyabetiklerde diyete ilave olarak.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Herhangi bir hipoglisemik ajanda olduğu gibi dozaj bireysel olarak ayarlanmalıdır.

GLUCOTROL XL tabletler yeterli miktarda sıvı ile bir bütün halinde yutulmalıdır. Hastalar tabletleri çiğnememeli, bölmemeli veya parçalamamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri – Hastanın Bilgilendirilmesi).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu: GLUCOTROL XL'in önerilen başlangıç dozu kahvaltıyla birlikte alınan 5 mg/gün'dür. Yaşlı hastalar ve hipoglisemi riski olan diğer hastalar için "Geriyatrik Popülasyon ve Yüksek Risk Altındaki Hastalar" bölümüne bakınız.

Titrasyon: Doz ayarlamaları, kan glukoz cevabına bağlı olarak 2,5 veya 5 mg'lık artışlarla yapılabilir. Titrasyon basamakları arasında en az bir kaç gün geçmelidir. Glipizid kararlı durum plazma düzeylerine GLUCOTROL XL ile 5. günde ulaşılmıştır. Yaşlı hastalar 1 – 2 gün daha fazla süreye gerek duyabilir.

İdame: Günde tek doz etkili bir şekilde idame tedavisi sağlar. Önerilen en yüksek doz, maksimum kan glukozu düşürücü etkisi bu düzeyde gözlemlendiğinden 20 mg'dır.

Hızlı salınan glipizidi günde 5 ilâ 20 mg arasında alan hastalar, GLUCOTROL XL'in en yakın eşdeğer veya daha düşük günlük total dozuna emniyetle geçebilirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer Yetmezliği:

Hipoglisemi riskini azaltmak için başlangıç ve idame dozu mümkün olan en düşük doz seviyesinde tutulmalıdır (bkz. Başlangıç dozu ve bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Pediyatrik Popülasyon:

Çocuklardaki etkinlik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Geriatrik Popülasyon:

Yaşlı hastalarda hipoglisemi riskini azaltmak için başlangıç ve idame dozu mümkün olan en düşük doz seviyesinde tutulmalıdır (bkz. Başlangıç dozu ve bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

65 yaş veya daha yaşlı 200 kadar hastada yapılan çalışmalarda, GLUCOTROL XL'in bu yaş grubunda 65 yaşın altındaki hastalarda olduğu kadar güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.

Kuvvetsiz, malnütrisyonlu veya düzensiz kalori alan hastalar

Hipoglisemi riskini azaltmak için başlangıç ve idame dozu mümkün olan en düşük doz seviyesinde tutulmalıdır (bkz. Başlangıç dozu ve bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

İnsülin Alan Hastalar

Diğer sulfonilüre sınıfı hipoglisemiklerde olduğu gibi birçok stabil, Tip 2 diyabetik hastalar güvenle GLUCOTROL XL tedavisine geçebilir. Hastaları insülinde GLUCOTROL XL'e transfer ederken aşağıdaki genel kurallar göz önüne alınmalıdır:

Günlük insülin gereksinimi 20 ünite veya daha az olan hastalarda, insülin kesilip GLUCOTROL XL tedavisine normal dozlarla başlanabilir. Titrasyon basamakları arasında bir kaç gün geçmelidir.

Günlük insülin gereksinimi 20 üniteden fazla olan hastalarda, insülin dozu %50 azaltılmalıdır ve GLUCOTROL XL tedavisine normal dozlarla başlanabilir. İnsülin dozundaki müteakip azaltmalar hastanın bireysel cevabına bağlı olmalıdır. Titrasyon basamakları arasında bir kaç gün geçmelidir.

İnsülini kesme döneminde, hasta kendi glukoz seviyelerini ölçmelidir. Eğer bu testlerde anormallik varsa, hastaya hemen reçeteyi yazan hekimine başvurması tembih edilmelidir. Bazı durumlarda, özellikle hasta günde 40 üniteden fazla insülin kullanıyorsa geçiş süresinde hastanın hastaneye yatırılması tavsiye edilebilir.

Diğer Oral Hipoglisemik Ajanları Kullanan Hastalar

Diğer sulfonilürelerde olduğu gibi, hastalarda bir sulfonilüreden GLUCOTROL XL'e geçiş yaparken hipoglisemi olasılığına karşı en az iki hafta boyunca semptomlar veya kan glukoz ölçümleri ile dikkatle gözlem altında tutulmalıdır. Hastalarda glipizid GLUCOTROL XL'e geçilirken mümkün olan en düşük doz önerilir.

Kombinasyon Tedavisinde Kullanım

Kombinasyon tedavisinde GLUCOTROL XL ile birlikte kan glukoz düzeyini düşüren bir ajan eklendiğinde, bu ajana tavsiye edilen en düşük dozda başlanmalı ve hastalar hipoglisemi açısından dikkatle takip edilmelidir.

Glipizid kan glukoz düzeyini düşüren bir ajanın yanına eklendiğinde, GLUCOTROL XL 'e 5mg dozunda başlanabilir. Hipoglisemik ilaçlara daha duyarlı olabilecek hastalara ise daha düşük dozlarda başlanabilir. Titrasyon klinik duruma göre yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşağıdaki hastalarda GLUCOTROL XL kontrendikedir:

1. Glipizid veya GLUCOTROL XL tablet bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olduğu bilinenler.
2. Tip I diyabet, diyabetik ketoasidoz, diyabetik koma .
3. Ciddi böbrek, karaciğer veya tiroid yetmezliği; böbrek ve karaciğer hastalığının birlikte bulunması
4. Mikonazol ile tedavi gören hastalar
5. Gebelik ve laktasyon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipoglisemi

GLUCOTROL XL dahil tüm sulfonilüre ilaçları koma ile sonuçlanabilen ve hastanede bakım gerektiren ciddi hipoglisemi yapabilme özelliğindedir. Ciddi hipoglisemi görülen hastalar uygun glukoz tedavisi ile kontrol altında tutulmalı ve en az 24 - 48 saat boyunca izlenmelidir.

Hipoglisemik nöbetlerden kaçınmak için uygun hasta seçimi, uygun dozaj, talimatlar önemlidir. Kahvaltıyı da içeren düzenli ve zamanında karbonhidrat alımı, bir öğün atlandığında veya yeterli miktarda yemek yenmediğinde veya karbonhidrat alım dengesi bozulduğunda oluşabilecek hipoglisemik olaylardan kaçınılması için önemlidir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği GLUCOTROL XL'in dispozisyonunu etkileyebilir ve glukoneojenik kapasiteyi azaltabilir, her iki durum da ciddi hipoglisemik reaksiyon riskini artırır. Yaşlılar, kuvvetsiz veya malnütrisyonlu hastalar ve adrenal veya hipofiz yetmezliği olanlar glukoz düşürücü ajanların hipoglisemik etkisine karşı özellikle duyarlıdırlar. Yaşlılarda ve beta-adrenerjik bloker ilaç alanlarda hipogliseminin fark edilmesi güç olabilir. Kalori alımının yetersiz olduğu durumlarda, ağır ve uzun egzersizlerden sonra, alkol alındığında veya birden fazla glukoz düşürücü ilaç kullanıldığında hipoglisemi meydana gelmesi daha muhtemeldir.

Kan Glukoz Kontrolünün Kaybı

Bir diyabetik rejim ile stabilize olmuş bir hasta, ateş, travma, infeksiyon veya cerrahi müdahale gibi bir strese maruz kaldığında kan şekeri kontrolü kaybolabilir. Böyle zamanlarda GLUCOTROL XL'i kesip insülin vermek faydalı olabilir.

Pek çok hastada bir süre sonra GLUCOTROL XL dahil herhangi bir hipoglisemik ilacın kan glukoz düzeyini istenen düzeye düşürmedeki etkinliği azalabilir. Bunun sebebi diyabetin ciddiyetinin artması veya ilaca karşı cevabın azalması olabilir. Bu durum, bir hastaya ilk defa verildiğinde ilacın etkili olmaması durumunda adlandırılan primer yetmezlikten ayırt etmek için sekonder yetmezlik olarak bilinir. Hasta sekonder yetmezlik olarak sınıflandırılmadan önce yeterli doz ayarlaması ve diyete bağlılık yönünden değerlendirilmelidir.

Laboratuvar testleri

Kan glukozu periyodik olarak takip edilmelidir. Glikolize hemoglobin ölçümü yapılmalıdır ve mevcut standart bakım ile hedefler değerlendirilmelidir.

Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği

Böbrek ve karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda GLUCOTROL XL'in farmakokinetiği ve farmakodinamiği etkilenebilir. Bu hastalarda hipoglisemi meydana gelirse, uzun sürebilir, uygun şekilde tedavi edilmelidir

Gastrointestinal Hastalık

GLUCOTROL XL'in gastrointestinal retansiyon süresinin belirgin azalması, ilacın farmakokinetik profilini ve buna bağlı olarak klinik etkinliğini etkileyebilir. Deforme olmayan

herhangi bir materyalde olduğu gibi önceden ciddi gastrointestinal darlığı (patolojik veya iyatrojenik) olan hastalarda dikkat edilmelidir. Bu tip deforme olmayan devamlı salım formülasyonundaki başka ilaçları kullanmalarıyla beraber benzer durum görüldüğü bilinen hastalarda obstrüktif semptomlara ait nadir raporlar vardır.

Hemolitik Anemi

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği bulunan hastaların sülfonilüre ajanlarla tedavisi hemolitik anemiye sebep olabilir. Glucotrol XL sülfonilüre ajanlar sınıfına dahil olduğundan, G6PD eksikliği bulunan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalı ve sülfonilüre sınıfına dahil olmayan alternatif bir tedavi düşünülmelidir. Satış sonrası geri bildirimlerde G6PD eksikliği bulunmayan hastalarda da hemolitik anemiye rastlanmıştır.

Hastanın Bilgilendirilmesi

Hipoglisemi riskleri, belirtileri, tedavisi ve hastalığa eğilimi artırıcı faktörler hastaya ve sorumlu aile üyelerine açıklanmalıdır. Primer ve sekonder yetmezlik anlatılmalıdır.

Hastaya GLUCOTROL XL'in tamamının yutulması söylenmelidir. Hastalar tabletleri çiğnememeli, bölmemeli, parçalamamalıdır. Hastalar dışkılarında tablete benzer bir şey gördüklerinde endişelenmemelidir. GLUCOTROL XL'in içeriği, ilacın yavaş salınması ve vücut tarafından emilmesi amacı ile özel olarak tasarlanmış, absorbe olmayan bir kabuk içindedir. Salım işlemi tamamlandığında boş tablet vücuttan elimine edilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçların hipoglisemik etkiyi artırması beklenebilir:

Antifungaller:

Mikonazol: Hipoglisemik etkide artış, hipoglisemi semptomlarına veya komaya varabilir.

Flukonazol: Glipizid ve flukonazolün beraber kullanımını takiben hipoglisemi görüldüğüne dair raporlar mevcuttur. Bunun sebebi büyük olasılıkla glipizidin yarı ömrünün uzamasıdır.

Vorikonazol: Çalışma yapılmamış olmakla birlikte, vorikonazol sülfonilürelerin (örn. tolbutamid, glipizid ve gliburid) plazma düzeylerini artırabilir ve bu nedenle hipoglisemiye neden olabilir. Birlikte kullanım durumunda kan glukozunun dikkatle izlenmesi önerilir.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar (N.S.A.İ ajanlar) (örn. fenilbutazon): Sülfonilürelerin hipoglisemik etkisinde artış (plazma proteinlerine bağlı sülfonilürenin yerinden ayrılması ve/veya sülfonilüre atılımının azalması).

Salisilatlar (asetilsalisilik asit): Yüksek dozlarda asetilsalisilik asit ile hipoglisemik etkide artış (asetilsalisilik asitin hipoglisemik etkisi).

Alkol: Hipoglisemik reaksiyonda hipoglisemik komaya varabilecek kadar artış.

Beta-blokerler: Bütün beta-blokerler çarpıntı ve taşikardi gibi bazı hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler. Kardiyoselektif olmayan beta-blokerlerin çoğu, hipogliseminin insidansını ve ciddiyetini artırır.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, sülfonilürelerle (GLUCOTROL XL de dahil olmak üzere) tedavi edilen diyabetik hastalarda kullanılması hipoglisemik etkide artışa sebep olabilir. Bu sebeple, glipizid dozunun azaltılması gerekebilir.

H₂ Reseptör Antagonistleri: H₂ reseptör antagonistlerinin (örn. simetidin) kullanımını glipizidin de dahil olduğu sülfonilürelerin hipoglisemik etkilerini güçlendirebilir.

Genel olarak sülfonilürelerin hipoglisemik aktivitesi monoamin oksidaz inhibitörleri ve sülfonamidler, kloramfenikol, probenesid ve kumarinler gibi yüksek oranda proteine bağlanan ilaçlarla da güçlenebilir.

GLUCOTROL XL alan bir hastaya bu gibi ilaçlar uygulandığında (veya kesildiğinde), hasta hipoglisemi (veya glukoz kontrolü kaybı) açısından yakından izlenmelidir.

İnsan serum proteinleri ile yapılan in vitro bağlanma çalışmaları, glipizidin tolbutamidden farklı olarak bağlandığını ve salisilat veya dikumarol ile etkileşmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, bu ilaçlarla glipizid kullanırken, bu bulgularla klinik durumun değerlendirilmesi esnasında dikkatli olunmalıdır.

Aşağıdaki ilaçlar hiperglisemi yapmaya eğilimlidir;

Yüksek dozda Fenotiyazinler (örn. klorpromazin, günde >100mg): kan glukozunda yükselme (insülin salıverilmesinde azalma).

Kortikosteroidler: Kan glukozunda yükselme.

Sempatomimetikler (örn. ritodrin, salbutamol, terbutalin): Beta-2-adrenoseptör uyarılmasına bağlı olarak kan glukozunda yükselme.

Hiperglisemi ve glukoz kontrolü kaybı yapabilecek diğer ilaçlar, tiyazidleri ve diğer diüretikleri, tiroid ürünlerini, estrojeni, progesteronu, oral kontraseptifleri, fenitoini, nikotik asiti, kalsiyum kanalını bloke eden ilaçları ve izoniazidi içerir.

GLUCOTROL XL alan bir hastada bu gibi ilaçlar kesildiğinde (veya uygulandığında) hasta hipoglisemi (veya glukoz kontrolü kaybı) açısından yakından izlenmelidir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Glipizidin gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Glipizid gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Kısım 4.3). Gebelikte diyabet sülfonilürelerle değil insulin ile tedavi edilmelidir. Bilgiler, gebelik döneminde anormal kan glukoz düzeylerinin konjenital anomalilerin insidansının daha yüksek olması ile bağlantılı olduğunu gösterir. Bu sebeple gebelik döneminde insülin kullanımının kan glukozunun mümkün olduğunca normale yakın kalmasını sağlayacak şekilde olması önerilir.

Laktasyon dönemi

Glipizidin anne sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemekle birlikte sülfonilüre grubu bazı ilaçların insan sütüyle atıldığı bilinir.

Glipizid laktasyon döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği ve fertilité

Sıçanlar üzerinde yapılan üretkenlik çalışmaları, glipizidin hafif fetotoksik olduğunu göstermiştir. Sıçan veya tavşanlarda yapılan çalışmalar teratojenik etkiler olduğunu göstermemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GLUCOTROL XL 'in araç ve makine kullanımı üzerine etkili olduğuna dair kanıt yoktur. Ancak hastalar hipoglisemi semptomlarından haberdar olmalı ve araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Cok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); cok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kontrollü klinik çalışmalarda bildirilen ciddi yan etki çok azdır ve nedensel ilişki kanıtlanmamıştır.

GLUCOTROL XL kullanan hastaların yalnızca % 3.4'ünde, kan glukoz ölçümünde <60 mg/dL değerleri ve/veya hipoglisemiye ilişkin olduğuna inanılan semptomlarla belgelenmiş hipoglisemi görülmüştür. GLUCOTROL XL ile Glucotrolün bir karşılaştırmalı çalışmasında, her iki ilaç ile de %1'den az bir insidans ile seyrek olarak hipoglisemi oluşmuştur.

Çift kör, plasebo kontrolü çalışmalarda GLUCOTROL XL uygulanan hastalarda insidansı %3 veya daha fazla olan (çok yaygın) advers reaksiyonlar: asteni, baş ağrısı, baş dönmesi, sinirlilik hali, tremor, diyare ve flatulanstır.

GLUCOTROL XL ile tedavi edilen hastaların %3'ünden daha azında (yaygın) aşağıdaki advers etkilere rastlanmıştır;

Tüm vücut: ağrı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Hipoglisemi

Sinir sistemi bozuklukları: uykusuzluk, parestezi, anksiyete, depresyon ve hipestezi

Göz bozuklukları: bulanık görme

Vasküler bozukluklar: Senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar: rinit

Gastrointestinal bozukluklar: bulantı, dispepsi, konstipasyon, kusma, anoreksi ve dışkıda eser miktarda kan

Deri ve deri altı doku hastalıkları: terleme, prurit

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları: artralji, bacaklarda kramp, miyalji

Böbrek ve idrar bozuklukları: poliüri

GLUCOTROL XL ile tedavi edilen hastaların %1'inden daha azında (seyrek) gözlenen diğer yan etkiler aşağıdadır:

Tüm vücut: üşüme

Sinir sistemi bozuklukları: hipertoni, konfüzyon, baş dönmesi, uyku hali, yürüyüş anormalliği, libido azalması

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: susuzluk ve ödem

Kardiyak bozukluklar: Aritmi

Vasküler bozukluklar: migren, al basması, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar: farenjit, dispne

Deri ve deri altı doku hastalıkları: kızarıklık, ürtiker

Böbrek ve idrar bozuklukları: disüri

Özel durumlar: göz ağrısı, konjunktivit, retinal hemoraji

Bu deneyimler GLUCOTROL XL ile tedavi edilen hastalarda gözlenmiş olsa da, her durumda tedavi ile nedensel ilişki gösterilmemiştir.

Deforme olmayan bu geciktirilmiş salım formülasyonda başka bir ilacın kullanımı ile nadir olarak gastrointestinal iritasyon ve gastrointestinal kanama raporlanmıştır; ancak tedavi ile nedensel ilişki gösterilmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıdaki yan etkiler pazarlama sonrası deneyimde raporlanmıştır ve sıklığı bilinmemektedir:

Gastrointestinal bozukluklar: abdominal ağrı

Hepato-bilier bozukluklar: Glipizid ile bağlantılı sarılık ile birlikte görülen karaciğer hasarının kolestatik ve hepatoselüler formları nadir olarak raporlanmıştır; bu durum oluştursa GLUCOTROL XL kullanımı durdurulmalıdır.

Glipizidin hemen salınan formu ve diğer sülfonilürelerle aşağıdaki istenmeyen etkiler raporlanmıştır, ancak bunlar GLUCOTROL XL ile gözlenmemiştir:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları: Sülfonilürelerle lökopeni, agranülositoz, trombositopeni, hemolitik anemi, aplastik anemi ve pansitopeni rapor edilmiştir.

Endokrin hastalıkları: Hiponatremi vakaları ve antidiüretik hormon sekresyonunun (SIADH) bozulması sendromu glipizid ve diğer sülfonilürelerle raporlanmıştır

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Sülfonilürelerle hepatik porfiri ve disülfiram-benzeri reaksiyonlar raporlanmıştır. Farelerde, glipizid ile ön tedavi, etanol uygulamasından sonra bir asetaldehit birikmesine neden olmamıştır. Günümüze kadar olan klinik deneyim glipizidin disülfiram-benzeri alkolik reaksiyon insidansının oldukça düşük olduğunu göstermiştir.

Laboratuvar testleri: Glipizid ile gözlenen laboratuvar test anormalliklerinin paterni diğer sülfonilürelerle gözlenenlerle benzerdir. Nadir olarak SGOT, LDH, alkalın fosfataz, BUN ve kreatinin değerlerinde hafif ila orta düzeyde yükselmeler görülmüştür. Bir sarılık vakası rapor edilmiştir. Bu bozukluklarla glipizid arasındaki ilişki belirsizdir ve bunlar nadir olarak klinik semptomlarla ilişkilendirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda GLUCOTROL XL'in doz aşımı ile ilgili iyi belgelenmiş deneyim yoktur.

Glipizid dahil sülfonilürelerin doz aşımı hipoglisemi yapabilir. Bilinç kaybı ve nörolojik bulgular olmayan hafif hipoglisemik semptomlar oral glukoz, ilaç dozunun ayarlanması, ve/veya yemek düzeni ile agresif olarak tedavi edilmelidir. Doktor hastanın tehlikede olmadığına emin olana kadar yakın takip sürmelidir. Koma, nöbet veya diğer nörolojik bozukluklarla birlikte olan ciddi hipoglisemik reaksiyonlar nadir olarak meydana gelir fakat hemen hospitalizasyon gerektiren acil tıbbi müdahale durumlarını teşkil ederler. Eğer hipoglisemik komadan şüpheleniliyorsa ya da tanısı konmuşsa hastaya hızlı IV, konsantre (%50) glukoz solüsyonu verilmelidir.

Bunu, kan glukozunu 100 mg/dL'nin üzerinde bir seviyede tutacak bir hızda devamlı infüzyon yoluyla verilen seyreltilmiş (% 10) glukoz solüsyonu izlemelidir. Klinik düzelmenin ardından hipoglisemi tekrar meydana gelebileceğinden hastalar en az 24 - 48 saat yakından takip edilmelidir. Karaciğer hastalığı olanlarda glipizidin plazmadan temizlenmesi uzayabilir. Glipizid yoğun olarak proteine bağlandığından, diyalizin faydası yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sülfonilüre sınıfı oral antidiyabetik

ATC Kodu: A10BB07

GLUCOTROL XL'in pankreastan insülin salımını uyararak kan glukozunu akut bir şekilde düşürdüğü görülür. Bu etki pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinin fonksiyonel olmasına bağımlıdır. Yemeğe cevap olarak glipizid tarafından insülin sekresyonunun uyarılması çok önemlidir. Diyabetik hastalara verilen GLUCOTROL XL ile yemeğe verilen insülinotropik cevap artmıştır. Uzun süre glipizid kullanılmasından sonra bile açlık insülin düzeyleri artmamıştır. Ancak postprandial -yemekten sonra- insülin ve C-peptid cevabı en az 6 aylık tedavi süresince artmış olarak devam eder. HbA1c ve açlık plazma glukozundaki azalmalar gençlerde ve yaşlı hastalarda benzerdir.

Diğer Etkiler: GLUCOTROL XL tedavisi, tip 2 diyabet için tedavi gören hastaların plazma lipoprotein profilinde zararlı etkiler olmaksızın kan glukoz düzeylerinin kontrolünü sağlar. Bu değişiklikler, açlık glukoz seviyelerinde elde edilen düşüş ile son derece uyumludur.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Emilim

GLUCOTROL XL verilmesinden 2-3 saat sonra plazma ilaç konsantrasyonu dereceli olarak yükselmeye başlar ve dozdan sonraki 6-12 saat içinde maksimum konsantrasyona erişir. Müteakip günde tek doz GLUCOTROL XL uygulaması ile eşik-doruk arası dalgalanmalar, günde iki kez uygulanan hemen salım sağlayan glipizid formuna göre daha düşüktür ve 24 saat boyunca etkili glipizid kan konsantrasyonları sağlanır.

Tip 2 diyabeti olan 21 erkeğe GLUCOTROL XL 20 mg uygulanmasından sonra kararlı durumda ortalama mutlak biyoyararlanımı, hemen salım sağlayan glipizid (günde iki kez uygulanan) formuna kıyasla % 90 olmuştur. Kararlı durum plazma düzeyine GLUCOTROL XL dozunun en az 5. gününde ulaşılır. 65 yaş üstü hastalarda kararlı duruma ulaşmak için 1 ila 2 gün daha gerekmektedir.

GLUCOTROL XL'in yiyecekler ile birlikte verilmesi ilaç emilimindeki 2 - 3 saatlik gecikme süresini etkilemez. Tek doz olarak verilen glipizidin yemeklerle etkileşiminin incelendiği bir çalışmada, yüksek yağlı bir kahvaltıdan hemen önce verilen GLUCOTROL XL, glipizidin ortalama C_{maks} değerinde %40 anlamlı bir artışla sonuçlanmış ancak eğri altı alanı (EAA) üzerine etkisi anlamlı olmamıştır. Açlık ve tokluk durumunda glukoz yanıtında bir değişiklik yoktur.

Kısa barsak sendromu gibi GLUCOTROL XL 'in gastrointestinal tutulma zamanının belirgin azaldığı durumlar ilacın farmakokinetik profilini etkileyebilir ve potansiyel olarak daha düşük plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır. 24 sağlıklı bireyde yapılan tek doz çalışmasında, dört adet 5 mg, iki adet 10 mg ve bir adet 20 mg GLUCOTROL XL tableti biyoeseşdeğer olmuştur.

Dağılım:

Glipizid özellikle albumine olmak üzere % 98 - 99 serum proteinlerine bağlanır. Tip 2 diyabetli hastalarda görünür dağılım hacmi yaklaşık 10 litre bulunmuştur. Tip 2 diyabetli hastalarda tek veya çoklu doz uygulamaları takiben glipizidin ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 2 ila 5 saat arasında değişmiştir.

Tip 2 diyabeti olan hastalarda GLUCOTROL XL 'in kronik dozu ile bir ilaç birikmesi gözlenmemiştir. Farelerde erkek ve dişilerin beyin ve omuriliklerinde ve hamile dişilerin fetüsünde otoradyograifk olarak glipizid metabolitleri saptanamamıştır. Ancak başka bir çalışmada, işaretlenmiş ilaç verilmiş sıçanların fetüsünde çok küçük miktarda radyoaktivite saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

Glipizidin majör metabolitleri aromatik hidroksilasyon ürünleridir ve bu metabolitlerin hipoglisemik etkileri bulunmamaktadır. Dozun %2'sine denk gelen asetilaminoetil benzen türevi bir minör metabolitin, ana bileşiğin 1/10 ila 1/3'ü kadar hipoglisemik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.

Eliminasyon:

Glipizid primer olarak hepatik biyotransformasyon ile elimine edilir; dozun % 10'dan daha azı idrar ve feçesle değişmemiş ilaç olarak atılır; dozun yaklaşık % 90'ı biyotransformasyon ürünleri olarak idrarla (% 80) ve feçesle (% 10) atılır. Normal gönüllülerde yapılan plasebo kontrollü çapraz çalışmada, glipizid antidiüretik aktivite göstermemiştir ve aslında, serbest su klirensinde hafif artışa yol açmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda intravenöz tek doz sonrasında glipizidin ortalama toplam vücut klerensi yaklaşık saatte 3 litre bulunmuştur.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Tip 2 diyabeti olan 26 erkekte yapılan çoklu doz çalışmasında, plazma ilaç konsantrasyonları dozla orantılı olarak artarak GLUCOTROL XL'in 5 ila 60 mg doz aralığında glipizidin farmakokinetiği doğrusal olmuştur.

Hastalardaki Karakteristik Özellikler:

Genç sağlıklılarla karşılaştırıldığında daha yaşlı diyabetik hastalarda tek doz uygulama sonrasında glipizidin farmakokinetiğinde belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Böbrek bozukluğunun glipizidin farmakokinetiği üzerine etkisi ile ilgili sınırlı bilgi mevcuttur ve karaciğer hastalığının etkisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Ancak proteinlere yüksek oranda bağlandığından ve karaciğer biyotransformasyonu eliminasyonun ağırlıklı yolağı olduğundan, böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda glipizidin farmakodinamiği ve farmakokinetiği değişkenlik gösterebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Nonklinik çalışmalarda glipizidin akut oral toksisitesi, test edilen tüm türlerde (LD₅₀ 4 g/kg'dan daha fazla) son derece düşük olmuştur.

Akut toksisite çalışmaları spesifik hiçbir duyarlılık göstermemiştir. Sıçan ve köpeklerdeki 8 mg/kg kadar dozlarla yapılan kronik toksisite testleri toksik etkilere dair hiçbir kanıt göstermemiştir.

Maksimum insan dozunun 75 katına kadar dozların uygulandığı, sıçanlarda yapılan 20 aylık bir çalışmada ve farelerde yapılan 18 aylık bir çalışmada ilaca bağımlı karsinojeniteye dair hiçbir kanıt ortaya konulmamıştır.

Bakteriyel ve in vivo mutajenite testleri benzer şekilde negatiftir. Her iki cins sıçanda yapılan ve insan dozunun 75 katına kadar dozların uygulandığı çalışmalarda, fertilité üzerine hiçbir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Aktif Karışım

Polietilen Oksit
Hidroksipropil Metilselüloz
Magnezyum Stearat

Osmotik Karışım

Polietilen Oksit
Sodyum Klorür
Hidroksipropil Metilselüloz
Demir Oksit, Kırmızı

Magnezyum Stearat

Membran Kaplama

Selüloz Asetat
Polietilen Glikol

Üst Kaplama

Opadry Mavi (OY-LS-20921)(Farmasötik kalite)
Opadry Şeffaf (YS-2-19114-A)

6.2. Geçimsizlikler

Bakınız bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri.

6.3. Raf ömrü:

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/Alüminyum blister
20 kontrollü salım tabletli ambalajlar

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atılarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PFIZER İLAÇLARI LTD. ŞTİ.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel: (0-212) 310 70 00
Faks: (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

112 / 68

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

11.07.2002

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
11.08.2011