

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Glucotrol XL 5 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Glucotrol XL 10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 5 mg glipizida.  
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 10 mg glipizida.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

5 mg: bele, okrogle, bikonveksne tablete s črnim napisom »GXL5« na eni strani.  
10 mg: bele, okrogle, bikonveksne tablete s črnim napisom »GXL10« na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Glucotrol XL je indicirano kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje nadzora ravni glukoze v krvi pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kot pri vseh drugih antidiabetikih mora biti odmerjanje individualno prilagojeno.

#### Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek zdravila Glucotrol XL je 5 mg na dan pri zajtrku. Pri starejših bolnikih in bolnikih, pri katerih je tveganje za pojav hipoglikemije povečano, glejte 'Uporaba pri starejših in bolnikih s povečanim tveganjem'.

#### Titracija

Odmerek navadno prilagodimo z višanjem po 5 mg, pri čemer upoštevamo odziv glukoze v krvi. Med posameznimi titracijskimi koraki mora preteči najmanj nekaj dni. Stanje dinamičnega ravnovesja glipizida v plazmi je doseženo peti dan jemanja zdravila Glucotrol XL. Pri starejših bolnikih bo morda potreben dan ali dva več.

#### Vzdrževanje

Raven glukoze v krvi pri bolnikih učinkovito uravnava jemanje enkrat na dan. Največji priporočeni odmerek je 20 mg, saj so pri tem odmerku ugotovili najbolj učinkovito znižanje glukoze v krvi.

Bolniki, ki prejemajo glipizid s takojšnjim sproščanjem v odmerkih med 5 mg in 20 mg na dan, lahko preidejo na zdravilo Glucotrol XL 5 mg/10 mg tablete s podaljšanim sproščanjem, na enkrat dnevni odmerek, ki je enak ali manjši od celokupnega dnevnega odmerka.

### Uporaba pri starejših in bolnikih s povečanim tveganjem

Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo je pri bolnikih s tveganjem, vključno s starejšimi, izčrpanimi ali podhranjenimi bolniki z neenakomernim vnosom kalorij in bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro, zdravljenje treba pričeti z najmanjšim odmerkom in dosledno upoštevati titracijske korake, da se izognemo hipoglikemiji (glejte poglavje 4.4).

Raziskave, opravljene pri približno 200 bolnikih, starih 65 let ali več, kažejo, da je glipizid pri teh bolnikih enako varen in učinkovit, kot pri bolnikih, mlajših od 65 let.

### Bolniki, ki dobivajo insulin

Kot velja za druge antidiabetike iz skupine sulfonilsečnin, lahko tudi številni stabilni bolniki s sladkorno boleznijo tipa II, ki dobivajo insulin, varno preidejo na zdravljenje z zdravilom Glucotrol XL. Pri tem je treba upoštevati naslednje splošne smernice:

- pri bolnikih, ki dnevno potrebujejo 20 enot insulina ali manj, lahko takoj prenehamo z dajanjem insulina in začnemo zdravljenje z običajnimi odmerki zdravila Glucotrol XL. Med posameznimi titracijskimi stopnjami mora miniti več dni.
- pri bolnikih, ki dnevno potrebujejo več kot 20 enot insulina, zmanjšamo odmerek insulina za 50 %, zdravljenje z zdravilom Glucotrol XL pa pričnemo z običajnimi odmerki. Nadaljnje zniževanje odmerkov insulina naj bo odvisno od bolnikovega odziva. Med posameznimi titracijskimi stopnjami mora miniti več dni.

V času odtegotanja insulina mora bolnik vsaj trikrat na dan kontrolirati sladkor in ketone v urinu. Bolnike moramo opozoriti, da takoj obvestijo zdravnika, ki jim predpisuje zdravilo, če rezultati teh preiskav niso v mejah normale.

V nekaterih primerih, še zlasti, če je bolnik dobival več kot 40 enot insulina dnevno, je v prehodnem obdobju morda priporočljivo razmisliti o hospitalizaciji.

### Uporaba pri bolnikih, ki prejemajo druge peroralne antidiabetike

Kot velja za druge antidiabetike iz skupine sulfonilsečnin, je pri prehajanju z drugih sulfonilsečnin na zdravilo Glucotrol XL bolnike treba vsaj dva tedna skrbno nadzorovati zaradi tveganja pojava hipoglikemije (npr. njenih simptomov ali s spremljanjem ravni glukoze v krvi). Pri prehodu na zdravilo Glucotrol XL je priporočeno začeti z manjšimi odmerki.

### Zdravljenje s kombinacijo peroralnih antidiabetikov

Ko pri kombiniranem zdravljenju poleg zdravila Glucotrol XL dodajamo druga zdravila za zniževanje ravni glukoze v krvi, je treba začeti z najmanjšim priporočenim odmerkom zdravila. Bolnike je treba skrbno nadzorovati glede pojava hipoglikemije. Za dodatne informacije o peroralnem antidiabetiku pogledajte njegovo navodilo za uporabo.

Ko dodajamo glipizid k drugim zdravilom za zniževanje ravni glukoze v krvi, lahko začnemo z odmerkom 5 mg zdravila Glucotrol XL. Pri tistih bolnikih, ki bi lahko bili bolj občutljivi na hipoglikemična zdravila, lahko začnemo z manjšim odmerkom. Titracija mora temeljiti na klinični presoji.

Ob sočasni uporabi holesevelama in zdravila Glucotrol XL se zmanjšata največja koncentracija glipizida v plazmi in celokupna izpostavljenost glipizidu, zato je treba zdravilo Glucotrol XL uporabiti vsaj 4 ure pred uporabo holesevelama (glejte poglavje 4.5).

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Glucotrol XL pri otrocih nista bili dokazani.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, druga zdravila iz skupine sulfonilsečnin, sulfonamidne antidiabetike ali katerikoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, predvsem pri juvenilni sladkorni bolezni.

Bolniki z diabetično ketoacidozo.

Predkoma tozno stanje sladkorne bolezni.

Bolniki s hudo ledvično ali jetrno insuficienco.

Nosečnost ali dojenje (glejte poglavje 4.6).

Diabetična koma.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Pomanjkanje G6PD

Ker glipizid spada v skupino sulfonilsečnin, moramo biti pri uporabi zdravila Glucotrol XL pri bolnikih s pomanjkanjem encima G6PD pazljivi. Zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem G6PD s slufonilsečninami lahko povzroči hemolitično anemijo, zato moramo razmisliti o načinu zdravljenja brez derivatov sulfonilsečnin.

#### Hipoglikemija

Simptomi, ki vam povedo, da koncentracija glukoze v krvi pada, so: potenje, lepljiva koža, tesnoba, pospešen srčni utrip, visok krvni tlak, palpitacije in nereden srčni utrip, angina pectoris. Ti simptomi se pogosto razvijejo pred simptomi nizke koncentracije glukoze v možganih.

Na nizko koncentracijo glukoze v možganih pa kažejo naslednji simptomi: glavoboli, močna lakota, navzea, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, agresivno vedenje, motnje koncentracije, upočasnjene reakcije, depresija, zmedenost, motnje govora, motnje vida, tresenje, ohromelost, mravljinčenje, odrevenelost in mravljinčenje v predelu ust, vrtoglavica, izguba samoobvladovanja, nezmožnost skrbeti zase, konvulzije, izguba zavesti.

Hipoglikemija ob zdravljenju z zdravilom Glucotrol XL je lahko huda in dolgotrajna. Tako je lahko potrebna hospitalizacija in dajanje glukoze tudi več dni zapored. V vsakem primeru je treba bolnika nadzorovati najmanj 24 do 48 ur.

Da bi se izognili hipoglikemijam, je pomembna pravilna izbira bolnikov, pravilno odmerjanje in navodila.

Starejši, izčrpani in podhranjeni bolniki ter tisti z nezadostnim delovanjem nadledvične žleze in hipofize so še posebej dovzetni za hipoglikemičen učinek zdravil, ki znižujejo raven glukoze v krvi.

Hipoglikemijo težje prepoznamo pri starejših in pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev beta.

Zdravilo Glucotrol XL ali katerikoli drugi sulfonamidni antidiabetiki so namenjeni le bolnikom, ki se redno prehranjujejo (vključno z zajtrkom). Redno uživanje ogljikovih hidratov v časovnih intervalih je pomembno, da se izognemo hipoglikemiji, ki nastopi ob prepozno zaužitem obroku, ob nezadostnem obroku ali neuravnoteženem vnosu ogljikovih hidratov.

Bolj verjetno je, da bo do hipoglikemije prišlo ob pomanjkljivem vnosu kalorij po napornem ali podaljšanem fizičnem naporu, pri pitju alkohola ali v primeru uporabe več kot enega antidiabetika.

Nezadostno delovanje ledvic in jeter lahko vpliva na razpoložljivost glipizida in obenem zmanjša glukoneogenično kapaciteto, oboje pa lahko poveča tveganje za resne hipoglikemične reakcije.

### Izguba nadzora nad glukozo v krvi

Kadar je bolnik, ki je sicer urejen s katerikoli antidiabetičnim zdravljenjem, izpostavljen stresu, kot je povečana telesna temperatura, poškodba, okužba ali kirurški poseg, lahko pride do izgube nadzora nad glukozo v krvi. V takem primeru bo morda treba ukiniti glipizid in uvesti insulin.

Učinkovitost kateregakoli peroralnega antidiabetika, vključno z glipizidom, za znižanje glukoze v krvi na želeno raven se pri mnogih bolnikih zmanjšuje s časom, kar lahko morda pripišemo napredovanju sladkorne bolezni ali zmanjšanemu odzivanju na zdravilo. Ta pojav poznamo kot sekundarno odpoved in ga ločimo od primarne odpovedi, ki se nanaša na neučinkovitost zdravila pri posameznem bolniku takoj po uvedbi. Preden pri bolniku opredelimo sekundarno odpoved, je treba oceniti ustreznost prilagajanja odmerkov in doslednost pri dieti.

### Laboratorijski testi

Glukozo v krvi in urinu je treba redno kontrolirati. Koristno je lahko tudi merjenje HbA<sub>1c</sub> (glikiranega hemoglobina).

### Ledvična in jetrna bolezen

Pri bolnikih z okvarjeno ledvično ali jetrno funkcijo je lahko farmakokinetika in/ali farmakodinamika glipizida spremenjena. Če pri teh bolnikih pride do hipoglikemije, je verjetno, da bo podaljšana, zato je treba uvesti ustrezne ukrepe.

### Bolezni prebavil

Izrazito zmanjšan retencijski čas zdravila Glucotrol XL v prebavnem traktu lahko vpliva na farmakokinetični profil in s tem tudi na klinično učinkovitost zdravila. Kot pri vseh drugih materialih, ki se ne deformirajo, zdravila Glucotrol XL ne smemo dajati bolnikom z obstoječimi hudimi zožitvami prebavnega trakta (patološkimi ali iatrogenimi).

Obstajajo redka poročila o obstruktivnih simptomih pri bolnikih z znanimi zožitvami v povezavi z zaužitjem drugega zdravila, ki je bilo v tableti s prirejenim sproščanjem, ki ne spremeni oblike. Pri bolnikih s kronično diarejo je bolj priporočljivo zdravljenje z glipizidom s takojšnjim sproščanjem.

### Informacije za bolnike

Bolnikom in njihovim svojcem je treba razložiti tveganje za pojav hipoglikemije, njene simptome in zdravljenje, pa tudi stanja, ki lahko privedejo do njenega nastanka. Prav tako je treba razložiti primarno in sekundarno odpoved (glejte podnaslov 'Izguba nadzora nad glukozo v krvi', zgoraj).

Bolniki morajo biti seznanjeni z možnimi tveganji in prednostmi glipizida in drugih oblik zdravljenja. Prav tako morajo biti seznanjeni s pomembnostjo doslednega upoštevanja diete, programa redne telesne vadbe in rednih preiskav glukoze v urinu oziroma v krvi.

Bolnikom je treba povedati, da morajo tablete Glucotrol XL pogoltniti cele. Ne smejo jih žvečiti, deliti ali drobiti. Ne smejo se vznemirjati, če občasno v blatu opazijo nekaj, kar je podobno tableti. Pri tabletah Glucotrol XL je zdravilo v ovoju, ki se ne absorbira in je posebej zasnovan za počasno sproščanje zdravila, da ga telo lahko absorbira. Ko je ta postopek končan, se prazna tableta izloči iz telesa.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Hipoglikemično delovanje sulfonilsečnin lahko okrepijo nekatera zdravila, kot so zaviralci monoaminoksidaze, kinoloni, nesteroidna protivnetna zdravila (npr. fenilbutazon; povečan hipoglikemični učinek sulfonilsečnin zaradi izpodrivanja sulfonilsečnine z vezavnih mest na plazemskih beljakovinah ali zmanjšanja izločanja sulfonilsečnine) in druga zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine, salicilati (povečan hipoglikemični učinek pri velikih odmerkih acetilsalicilne kisline), sulfonamidi, kloramfenikol, probenecid in kumarini. Ko dobi bolnik, ki jemlje glipizid, taka zdravila, ga moramo skrbno opazovati zaradi možnega pojava hipoglikemije. Ko bolnik, ki jemlje glipizid, preneha jemati taka zdravila, ga moramo skrbno opazovati zaradi možne izgube nadzora. *In vitro* študije vezave na beljakovine v človeški plazmi kažejo, da se glipizid veže drugače od

tolbutamida in da nima medsebojnih delovanj s salicilati ali dikumarolom. Kljub temu je potrebna previdnost pri prenašanju teh ugotovitev v klinično situacijo in pri hkratni uporabi glipizida in omenjenih zdravil.

Določena zdravila lahko povzročijo hiperglikemijo in lahko privedejo do izgube nadzora. Ta zdravila vključujejo tiazide in druge diuretike, ščitnične pripravke, estrogene, peroralne kontraceptive, fenitoin, nikotinsko kislino, simpatikomimetike (npr. ritodrin, salbutamol, terbutalin; povzročijo zvišanje ravni glukoze v krvi zaradi beta-2 agonističnega učinka), zaviralce kalcijevih kanalčkov in izoniazid. Ko bolnik, ki jemlje glipizid, dobi taka zdravila, ga moramo skrbno opazovati zaradi možne izgube kontrole. Kadar pa bolnik, ki jemlje glipizid, preneha jemati omenjena zdravila, ga moramo skrbno opazovati zaradi možne hipoglikemije.

Poročali so o močnem součinkovanju peroralnih antidiabetikov, ki je vodilo v hudo hipoglikemijo.

#### Flukonazol

Obstajajo poročila o hipoglikemiji ob sočasni uporabi glipizida in flukonazola, kar je verjetno posledica podaljšanega razpolovnega časa glipizida.

#### Alkohol

Alkohol okrepi hipoglikemični odziv, kar lahko vodi do hipoglikemične kome.

#### Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

Vsi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zabrišejo nekatere simptome hipoglikemije (npr. palpitacije in tahikardijo), poleg tega pa večina antagonistov beta, ki ne delujejo selektivno na srce, poveča incidenco in resnost hipoglikemije.

#### Zaviralci angiotenzinske konvertaze

Uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE inhibitorjev) lahko povzroči povečan hipoglikemični učinek sulfonilsečnin (vključno z zdravilom Glucotrol XL) pri sladkornih bolnikih, zato je morda v takih primerih treba znižati odmerek glipizida.

#### Mikonazol

Mikonazol poveča hipoglikemični učinek, kar lahko vodi do simptomov hipoglikemije in celo kome. Ni znano, ali pride do takega součinkovanja tudi pri intravenskem, zunanem in vaginalnem pripravku mikonazola.

#### Antagonisti receptorjev H<sub>2</sub>

Uporaba antagonistov receptorjev H<sub>2</sub> (npr. cimetidin) lahko okrepi hipoglikemični učinek sulfonilsečnin, vključno z glipizidom.

#### Vorikonazol

Čeprav medsebojnega delovanja z vorikonazolom niso preučevali, obstaja možnost, da poveča plazemske koncentracije sulfonilsečnin (npr. tolbutamida, glipizida, gliburida) in povzroči hipoglikemijo. Ob sočasni uporabi moramo bolnika skrbno opazovati in meriti raven glukoze v plazmi.

#### Fenotiazini

Medsebojno delovanje z velikimi odmerki fenotiazinov (npr. > 100 mg klorpromazina na dan) je povzročilo zvišanje ravni glukoze v krvi (znižano sproščanje insulina).

#### Kortikosteroidi

Kortikosteroidi povzročajo zvišanje ravni glukoze v krvi.

#### Holesevelam

V študijah za oceno učinka holesevelama na farmakokinetiko zdravila Glucotrol XL so pri zdravih prostovoljcih ob sočasni uporabi holesevelama in zdravila Glucotrol XL opazili zmanjšanje AUC<sub>0-∞</sub> (12 %) in C<sub>max</sub> (13 %) glipizida. Ob zaužitju zdravila Glucotrol XL 4 ure pred holesevelamom niso

opazili pomembne spremembe  $AUC_{0-\infty}$  (-4 %) ali  $C_{max}$  (0 %) glipizida, zato je treba zdravilo Glucotrol XL vzeti vsaj 4 ure pred holesevelamom, da zagotovimo, da holesevelam ne zmanjša absorpcije glipizida.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zdravilo Glucotrol XL je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

V študijah sposobnosti razmnoževanja na podganah so ugotovili, da je glipizid blago fetotoksičen. V raziskavah na podganah in kuncih niso zasledili teratogenih učinkov.

Poročali so o podaljšani hudi hipoglikemiji (4-10 dni) pri novorojenčkih mater, ki so ob času poroda dobivale zdravilo iz skupine sulfonilsečnin. O tem so pogosteje poročali pri uporabi zdravil s podaljšanim razpolovnim časom.

Ker podatki kažejo, da so nenormalne ravni glukoze v krvi med nosečnostjo povezane z večjo incidenco prirojenih anomalij, mnogi strokovnjaki med nosečnostjo priporočajo uporabo insulina, da bi raven glukoze v krvi vzdrževali čim bliže normalnim vrednostim.

Bolnice, ki jemljejo zdravilo Glucotrol XL, in načrtujejo zanositev, morajo o tem obvestiti svojega zdravnika.

##### Dojenje

Zdravilo Glucotrol XL je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Ker lahko derivati sulfonilsečnine, kot je glipizid, prehajajo v materino mleko, doječe ženske ne smejo jemati zdravila Glucotrol XL.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Kljub temu ni podatkov, ki bi kazali, da glipizid vpliva na te sposobnosti. Bolniki naj bodo pozorni na simptome hipoglikemije in možnost ponovnih epizod hipoglikemije ter naj bodo previdni pri vožnji in upravljanju s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

| Preglednica neželenih učinkov        |                          |                                |                                   |                                  |                            |   |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|---|
| Organski sistem                      | Zelo pogosti<br>(≥ 1/10) | Pogosti<br>(≥ 1/100 do < 1/10) | Občasni<br>(≥ 1/1.000 do < 1/100) | Redki<br>(≥ 1/10.000 do < 1.000) | Zelo redki<br>(< 1/10.000) | Neznana<br>(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)   |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |                          |                                |                                   |                                  |                            | levkopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, hemolitična anemija, aplastična anemija, pancitopenija |
| Presnovne in prehranske motnje       |                          | hipoglikemija‡                 |                                   |                                  |                            | hiponatriemija  |
| Psihiatrične motnje                  |                          |                                | zmedenost#                        |                                  |                            |   |

| <b>Preglednica neželenih učinkov</b>                   |                                 |   |  |   |                                   |  |
|--|---------------------------------|---|--|---|-----------------------------------|--|
| <b>Organski sistem</b>                                 | <b>Zelo pogosti</b><br>(≥ 1/10) | <b>Pogosti</b><br>(≥ 1/100 do < 1/10)   | <b>Občasni</b><br>(≥ 1/1.000 do < 1/100) | <b>Redki</b><br>(≥ 1/10.000 do < 1.000) | <b>Zelo redki</b><br>(< 1/10.000) | <b>Neznana</b><br>(ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)                   |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                |                                 | glavobol#, tremor#  |  |   |                                   |  |
| <b>Očesne bolezni</b>                                  |                                 | okvara vida   |  |   |                                   | zamegljen vid#, zmanjšana ostrina vida#  |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                |                                 | bolečine v trebuhu, navzea, zaprtje, driska, bruhanje   |  |   |                                   | epigastrična bolečina  |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>           |                                 |   |  |   |                                   | holestatska zlatenica†, toksični hepatitis   |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                        |                                 | pruritus  | urtikarija                               |   |                                   | alergijski dermatitis, mukokutani izpuščaj, makulopapularni izpuščaj               |
| <b>Prirojene in dedne genetske okvare</b>              |                                 |   |  |   |                                   | neakutna porfirija   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> |                                 |   |  |   |                                   | splošno slabo počutje#   |
| <b>Preiskave</b>                                       |                                 | povečana vrednost AST§, povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi§, povečana vrednost kreatinina v krvi§ |  |   |                                   | povečana vrednosti laktat dehidrogenaze v krvi§, povečana vrednost sečnine v krvi§ |

# Običajno prehodnega značaja in ne zahteva prekinitve zdravljenja; vendar pa je lahko tudi simptom hipoglikemije.  
‡ Lahko je huda, dolgotrajna in lahko vodi v koma.  
† Če se pojavi holestatska zlatenica, zdravljenje prekinite.  
§ Povezava z glipizidom ni zanesljiva.

V povezavi z drugimi sulfonilsečninami so poročali o reakcijah, podobnih učinku disulfirama.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Dobro dokumentiranih izkušnj s prekomernim odmerjanjem glipizida pri ljudeh ni.

Prekomerni odmerek sulfonilsečnin, vključno z glipizidom, lahko povzroči hipoglikemijo. Blage hipoglikemične simptome brez izgube zavesti ali nevroloških znakov je treba agresivno zdraviti s peroralno glukozo in prilagoditvijo odmerka zdravila in/ali načina prehranjevanja. Skrben nadzor bolnika je potreben vse dotlej, dokler zdravnik ni prepričan, da je bolnik izven nevarnosti. Lahko se pojavijo hude hipoglikemične reakcije s komo, krči ali drugimi nevrološkimi izpadi; te predstavljajo nujen medicinski primer, ki zahteva takojšnjo hospitalizacijo. Če je hipoglikemična koma diagnosticirana ali obstaja sum nanjo, je treba bolniku hitro intravensko injicirati koncentrirano (50 %) raztopino glukoze.

Temu mora slediti trajna infuzija bolj razredčene (10 %) raztopine glukoze s hitrostjo, ki bo obdržala glukozo v krvi nad 5,5 mmol/l. Bolnike je treba skrbno nadzirati najmanj 48 ur, potem pa se, odvisno od bolnikovega stanja, zdravnik odloči o potrebi po nadaljnjem nadzoru. Očistek glipizida iz plazme je pri bolnikih z jetrno boleznijo lahko podaljšan. Zaradi obsežne vezave glipizida na beljakovine ni verjetno, da bi dializa koristila.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: peroralni antidiabetiki – sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine  
Oznaka ATC: A10BB07

Kaže, da glipizid akutno znižuje raven glukoze v krvi, tako da stimulira sproščanje insulina iz trebušne slinavke, ta učinek pa je odvisen od delujočih beta celic v otočkih trebušne slinavke. Glavnega pomena je stimulacija izločanja insulina kot odziv na obrok hrane, ki jo povzroča glipizid. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo jemanje glipizida ojača insulinotropični odziv na obrok. Postprandialni insulinski odziv in C-peptidni odziv po vsaj šest mesecih zdravljenja ostaneta okrepljena.

#### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

##### Absorpcija

Povprečna relativna biološka uporabnost glipizida je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri 21 moških z od insulina neodvisno sladkorno boleznijo po zaužitju 20 mg zdravila Glucotrol XL v primerjavi z glipizidom v obliki s takojšnjim sproščanjem (10 mg dvakrat na dan), 90 %. Jemanje zdravila Glucotrol XL s hrano ne vpliva na 2 do 3 urni zamik absorpcije zdravila. V študiji vpliva hrane na enkratni odmerek je zaužitje zdravila Glucotrol XL tik pred z maščobami bogatim zajtrkom povzročilo 40 % povečanje povprečne  $C_{max}$  vrednosti glipizida, kar je bilo statistično pomembno, vpliv na AUC pa ni bil pomemben.

Pred obrokom in po njem ni bilo razlike v glukoznem odzivu. Opazno zmanjšanje časa zadrževanja zdravila Glucotrol XL v prebavnem traktu v daljšem časovnem obdobju (npr. sindrom kratkega črevesja) lahko vpliva na farmakokinetični profil zdravila in lahko povzroči nižje plazemske koncentracije.

##### Porazdelitev

Plazemske koncentracije zdravila Glucotrol XL se pričnejo postopoma dvigati 2 do 3 ure po zaužitju, največja koncentracija pa je dosežena 6 do 12 ur po zaužitju. Z nadaljnjim odmerjanjem zdravila Glucotrol XL enkrat na dan se ohrani učinkovita koncentracija plazemskega glipizida skozi celotni



24-urni interval, z manjšimi nihanji (skrajnimi vrednostmi) koncentracij, kot so jih opazili pri odmerjanju glipizida s takojšnjim sproščanjem dvakrat na dan.

Ravnotežne koncentracije v plazmi so bile dosežene po najmanj petih dneh jemanja zdravila Glucotrol XL. Pri bolnikih, starejših od 65 let, je doseganje ravnotežne koncentracije trajalo približno 1 do 2 dni dlje. Pri kroničnem odmerjanju zdravila Glucotrol XL niso opazili akumulacije zdravila pri bolnikih z od insulina neodvisno sladkorno boleznijo.

V raziskavi z več odmerki pri 26 osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 je bila farmakokinetika glipizida linearna pri razponu odmerkov od 5 mg do 60 mg zdravila Glucotrol XL, tako da so se plazemske koncentracije zdravila povečevale sorazmerno z odmerkom.

Glipizid je 98-99-odstotno vezan na plazemske beljakovine, v glavnem na albumin.

#### Biotransformacija/Izločanje

Glipizid se izloča predvsem z biotransformacijo v jetrih, manj kot 10 % odmerka se izloči v nespremenjeni obliki v urinu in blatu; približno 90 % odmerka se izloči kot produkt biotransformacije v urinu (80 %) in blatu (10 %).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Raziskava akutne toksičnosti enkratnega odmerka ni pokazala specifične občutljivosti za učinkovino. Akutna toksičnost enkratnega odmerka peroralno zaužitega glipizida je bila pri vseh testiranih vrstah zelo majhna (LD<sub>50</sub> večja kot 4 g/kg).

Testi toksičnosti ponavljajočih odmerkov pri podganah in psih niso pokazali toksičnih učinkov pri odmerkih do 8 mg/kg.

Dvajsetmesečna raziskava na podganah in osemnajstmesečna raziskava na miših z odmerki, ki so bili do 75-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi, nista našli dokazov o kancerogenosti, povezani z zdravilom.

Bakterijski in *in vivo* mutagenski testi so bili negativni. Raziskave na podganah obeh spolov pri odmerkih, ki so bili do 75-krat večji od odmerka za ljudi, niso pokazale vpliva na plodnost.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Plast z učinkovino:

- polietilenoksid
- hipromeloza (E464)
- rdeči železov oksid (E172)
- magnezijev stearat (E572)

Ozmotska plast:

- polietilenoksid
- natrijev klorid
- hipromeloza (E464)
- rdeči železov oksid (E172)
- magnezijev stearat (E572)

Membranska obloga:

- celulozni acetat
- makrogol 3350

Filmska obloga:

- hipromeloza (E464)

- makrogol 3350
- titanov dioksid (E171)

Črnilo:

- šelak (E904)
- n-butilalkohol
- izopropilalkohol
- črni železov oksid (E172)
- amonijev hidroksid (E527)
- propilenglikol (E1520)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastični vsebnik shranjujte tesno zaprt.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Škatla s 30 tabletami v plastičnem vsebniku.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/97/00704/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28.04.1997

Datum zadnjega podaljšanja: 09.09.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23.08.2018

Ta povzetek glavnih značilnosti zdravila je sestavni del dovoljenj za promet z zdravilom št. H/97/00704/001-002.