

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLUCOTROL XL 5 mg kontrollü salım tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Glipizid: 5,49 mg/ tablet*

*5 mg'ın salınımını sağlamak için %10 overaj ilave edilmektedir.

Yardımcı Maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Kontrollü Salım Tableti

Yuvarlak, bikonveks beyaz kaplı tablet. Tabletin bir yüzünde delik, diğer yüzünde "GXL 5" baskısı vardır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Diyet ve egzersizin yeterli olmadığı Tip 2 diyabet hastalarında endikedir.

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).

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 mg 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 ulaşmıştır. 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 eş değer veya daha düşük günlük total dozuna emniyetle geçebilirler.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

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).

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).

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).

İnsülin Alan Hastalar

Diğer sulfonilüre sınıfı hipoglisemiklerde olduğu gibi birçok stabil, Tip 2 diyabetik hastalar güvenle GLUCOTROL XL tedavisine geçebilir. Hastaları insülininden 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 (bkz. Bölüm 4.5)
5. Gebelik ve laktasyon

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği

Glipizid, sülfonilüre ajan sınıfına ait olduğundan, G6PD eksikliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. G6PD eksikliği olan hastaların sülfonilüre ajanları ile tedavisi hemolitik anemiye yol açabilir. Bu durumda sülfonilüre dışında bir alternatif düşünülmelidir. Pazarlama sonrası raporlarda, G6PD eksikliği olmayan hastalarda da hemolitik anemi bildirilmiştir.

Hipoglisemi

GLUCOTROL XL dahil tüm sülfonilüre ajanları şiddetli hipoglisemiye sebep olabilir. Renal veya hepatik yetmezlik, glipizidin kan seviyelerinin yükselmesine neden olabilir ve bu da glukoneojenik kapasiteyi azaltabilir. Her iki durum da ciddi hipoglisemik reaksiyon riskini artırır. Yaşlı, zayıf veya yetersiz beslenen hastalar ve adrenal veya hipofiz yetmezliği olan hastalar, glisemiye düşürücü ilaçların hipoglisemik etkisine özellikle duyarlıdır.

Yaşlılarda ve beta-adrenerjik blokör ilaç (bkz. Bölüm 4.5) alanlarda hipogliseminin fark edilmesi güç olabilir. Kalori alımının yetersiz olduğu durumlarda, ağır ve uzun egzersizlerden sonra, alkol alındığında veya birden fazla glisemiye düşürücü ilaç kullanıldığında hipoglisemi meydana gelmesi daha muhtemeldir.

Kan Glukoz Kontrolünün Kaybı

Tedavi ile stabil durumda olan diyabet hastalarında, ateş, travma, enfeksiyon ya da cerrahi gibi stres durumlarında diyabet kontrolü kaybolabilir. Böyle zamanlarda, glipizid tedavisini bırakıp insüline geçmek gerekebilir.

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 diyetle bağlılık yönünden 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.

Hastanın Bilgilendirilmesi

Hastalar, GLUCOTROL XL'in ve alternatif tedavi yöntemlerinin potansiyel riskleri ve avantajları hakkında bilgilendirilmelidir. Ayrıca, diyet talimatlarına, düzenli egzersiz programına ve idrar ve/veya kan şekerinin düzenli takibine uymanın önemi hakkında bilgilendirilmelidirler.

Hipoglisemi riskleri, belirtileri, tedavisi ve hastalığa eğilimi artırıcı faktörler hastaya ve hasta yakınlarına açıklanmalıdır. Primer ve sekonder yetmezlik anlatılmalıdır.

Laboratuvar testleri

Kan ve idrar glukozu periyodik olarak takip edilmelidir. Glikolize hemoglobin ölçümü faydalı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıdaki ilaçların hipoglisemik etkiyi artırması beklenebilir:

Kontrendike kombinasyonlar

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

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar

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).

Alkol: Hipoglisemik reaksiyonda hipoglisemik komaya varabilecek kadar artış.

Uyarı gerektiren kombinasyonlar

Flukonazol: Muhtemelen hipoglisemi semptomlarına neden olan, sülfonilürenin yarılanma ömründe artış,

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.

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

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

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, sülfonilürelerle tedavi edilen diyabetik hastalarda kullanılması hipoglisemik etkide artışa sebep olabilir.

Simetidin: Simetidin kullanımı glipizid ile tedavi edilen hastalardaki tokluk kan şekeri azalma ile ilişkili olabilir.

Genel olarak sülfonilürelerin hipoglisemik aktivitesi monoamin oksidaz inhibitörleri, kinolonlar 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.

Aşağıdaki ilaçlar hiperglisemi yapabilir:

Tavsiye edilmeyen kombinasyonlar

Danazol: Danazolun diyabetojenik etkisi vardır. Kaçınılması mümkün değilse, hasta uyarılmalı ve kan şekeri ve idrar izlenimi artırılmalı. Danazol ile tedavi sırasında ve kesildikten sonra antidiyabetik ajan dozu ayarlanabilir.

Uyarı gerektiren kombinasyonlar

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

Kortikosteroidler: Kan glukozunda yükselme.

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

Progestojenler: Yüksek doz progestojenlerin diyabetojenik etkileri vardır. Hasta uyarılmalı ve kan şekeri ve idrar izlenimi artırılmalı. Nöroleptikler, kortikoidler veya progestojen ile tedavi sırasında ve kesildikten sonra antidiyabetik ajan dozu ayarlanabilir.

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

GLUCOTROL XL alan bir hastada bu gibi ilaçlar uygulandığında (veya kesildiğinde) hasta hipoglisemi 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. Bölüm 4.3).

Glipizidin sıçanlarda yapılan üreme çalışmalarında hafif fetotoksik olduğu gözlenmiştir. Sıçan veya tavşan çalışmalarında teratojenik etki tespit edilmemiştir.

Doğum sırasında sülfonilüre ilacı alan annelerin yenidoğan bebeklerinde uzun süreli şiddetli hipoglisemi (4-10 gün) bildirilmiştir.

Son zamanlardaki bilgiler, gebelik döneminde anormal kan glukoz düzeylerinin konjenital anomalilerin insidansının daha yüksek olması ile bağlantılı olduğunu gösterdiği için, bir çok uzman gebelik döneminde kan glukozunun mümkün olduğunca normale yakın kalmasını sağlamak için insülin kullanımını önermektedir.

Laktasyon dönemi

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

Glipizid laktasyon döneminde kontrendikedir.

Üreme yeteneği ve fertilitite

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

Çok 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 $< 1/1.000$); çok 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 flatulanstir.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor : Lökopeni, agranülositoz, trombositopeni, hemolitik anemi, pansitopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın : Hipoglisemi

Bilinmiyor : Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor : Konfüzyon durumu[#]

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi[#], uyku hali[#], titreme[#]

Bilinmiyor : Baş ağrısı[#]

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Bulanık görme[#]

Bilinmiyor : Diplopi[#], görme bozukluğu[#], görme keskinliğinde azalma[#]

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın : Bulantı^{\$}, diyare^{\$}, karın ağrısı^{\$}, üst karın ağrısı^{\$}

Yaygın olmayan : Kusma

Bilinmiyor : Konstipasyon^{\$}

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın olmayan : Kolestatik sarılık ^α

Bilinmiyor : Karaciğer fonksiyon anormalliği, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan : Egzama^β

Bilinmiyor : Alerjik dermatit^β, eritem^β, morbiliform döküntü^β veya makülopapüler döküntü^β, ürtiker^β, pirürit^β, ışığa duyarlılık reaksiyonu

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar:

Bilinmiyor : Akut olmayan porfiri

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor : Halsizlik[#]

Araştırmalar:

Bilinmiyor : Aspartat aminotransferaz artışı*, kan laktat dehidrogenaz artışı* kan alkalın fosfataz artışı*, kan üre artışı*, kan kreatinin artışı*

Genellikle geçici olup ve tedavinin kesilmesini gerektirmez; ancak hipoglisemi belirtileri olabilir.

\$ Doza bağlı olarak görülmektedir ve genellikle dozun bölünmesi veya azaltılması ile kaybolur.

α Kolestatik sarılık oluştursa tedavi durdurulur.

β Sıklıkla devam eden tedaviyle kaybolur; fakat devam etmeleri durumunda ilaç kullanımı kesilmelidir.

* Bu anormalliklerin glipizid ile ilişkisi belirsizdir. Nadiren klinik semptomlar ile ilişkilendirilmiştir.

Diğer sülfonilüreler ile aplastik anemi ve disülfiram benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 (5,55 mmol/L) 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: Sulfonilüre sınıfı oral antidiyabetik

ATC Kodu: A10BB07

GLUCOTROL XL sülfonilüre sınıfının oral kan şekeri düşürücü bir ilaçtır.. Glipizidin birincil etki şekli, pankreas adacık dokusundaki beta hücrelerinden insülin sekresyonunun uyarılmasıdır.. Glipizid tarafından uyarılan insülin sekresyonunun yemeğe cevap olarak ortaya çıkması oldukça önemlidir. Uzun süre glipizid kullanılmasından sonra bile açlık insülin düzeyleri artmamıştır. Ancak postprandial -yemekten sonra- insülin cevabı en az 6 aylık tedavi süresince artarak devam eder.

Bir yemeğe insülinotropik yanıt, diyabetik hastalarda oral glipizid dozundan 30 dakika sonra ortaya çıkar, ancak yüksek insülin seviyeleri yemek sonrasında devam etmez.

Ayrıca, insülin etkisinin güçlendirilmesini içeren ekstrapankreatik etkilerin, glipizid aktivitesinin önemli bir bileşenini oluşturduğuna dair kanıtlar artmaktadır.

Kan şekeri kontrolü, plazma seviyeleri o zamana kadar pik seviyelerinin küçük bir oranına düşmüş olsa da, tek bir glipizid dozundan sonra 24 saate kadar devam eder (bkz. Bölüm 5.2).

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler

Emilim

İnsanlarda glipizidin gastrointestinal emilimi, üniform, hızlı ve tamdır. Pik plazma konsantrasyonları, tek bir oral dozdan 1 ila 3 saat sonra ortaya çıkar. İntravenöz veya oral olarak doz verilen normal deneklerde, eliminasyonun yarı ömrü 2 ila 4 saat arasındadır. Metabolik ve atılım modelleri iki uygulama yolu ile benzerdir ve bu da ilk geçiş metabolizmasının önemli olmadığını göstermektedir. GLUCOTROL XL tekrarlanan oral uygulamada plazmada birikmez. Oral bir dozun toplam emilimi ve atılımı normal gönüllülerde besinlerden etkilenmemiştir, ancak emilim yaklaşık 40 dakika gecikmiştir. Bu nedenle, GLUCOTROL XL diyabetik hastalarda bir test yemeği ile birlikte uygulanmak yerine yemekten yaklaşık 30 dakika önce uygulandığında daha etkili olmuştur.

Dağılım:

Oral veya intravenöz glipizid alan gönüllülerden alınan serumda yapılan çalışmalarda her iki uygulama yolundan bir saat sonra %98 ila %99 protein bağlanması saptanmıştır. İntravenöz uygulama sonrası glipizidin dağılım hacmi 11 L olarak tespit edilmiştir bu da hücre dışı sıvı kompartmanında lokalizasyonun göstergesidir. Farelerde, erkek ve dişilerin beyin veya omuriliklerinde ve hamile dişilerin fetüslerinde otoradyografik olarak glipizid veya metabolitleri saptanmamıştır. Ancak başka bir çalışmada, işaretlenmiş ilaç verilmiş sıçanların fetüsünde çok küçük miktarda radyoaktivite saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

Glipizidin metabolizması geniştir ve esas olarak karaciğerde meydana gelir.

Eliminasyon:

Glipizidin birincil metabolitleri inaktif hidroksilasyon ürünleri ve polar konjugatlarıdır ve esas olarak idrarla atılırlar. İdrarda %10'dan daha az değişmemiş glipizid bulunur.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:

Tip 2 diyabeti olan 26 erkekte yapılan çoklu doz çalışmasında, plazma ilaç konsantrasyonları dozla orantılı olarak artmış ve GLUCOTROL XL ile 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 güvenlik verileri

Akut toksisite çalışmaları spesifik hiçbir duyarlılık göstermemiştir. Nonklinik çalışmalarda glipizidin akut oral toksisitesi, test edilen tüm türlerde (LD₅₀ 4 g/kg'dan daha fazla) son derece düşük olmuştur. 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 karsinogeniteye 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 2910
Demir (III) Oksit, Kırmızı
Magnezyum Stearat

Ozmotik Karışım

Polietilen Oksit
Sodyum Klorür
Hidroksipropil Metilselüloz 2910
Demir (III) Oksit, Kırmızı
Magnezyum Stearat

Membran Kaplama

Selüloz Asetat
Polietilen Glikol 3350

Üst Kaplama

Opadry, Beyaz
Siyah Mürekkep

6.2. Geçimsizlikler

Bkz. Bölüm 4.4.

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 PFE İlaçları A.Ş.

34347 Ortaköy-İSTANBUL

Tel: (0-212) 310 70 00

Faks: (0-212) 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

101 / 21

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.01.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 22.04.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ