

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glucotrol XL 5 mg comprimate cu eliberare prelungită
Glucotrol XL 10 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Glucotrol XL 5 mg
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține glipizidă 5 mg.

Glucotrol XL 10 mg
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține glipizidă 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Glucotrol XL 5 mg
Comprimate biconvexe, de culoare albă, prevăzute cu un orificiu pe o față și imprimate „GLX 5” pe cealaltă față.

Glucotrol XL 10 mg
Comprimate biconvexe, de culoare albă, prevăzute cu un orificiu pe o față și imprimate „GLX 10” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Glucotrol XL este indicat pentru îmbunătățirea controlului glicemic la adulți cu diabet zaharat tip 2, ca adjuvant al dietei și exercițiului fizic.

4.2. Doze și mod de administrare

Doza trebuie adaptată în mod individual, similar oricărui agent hipoglicemiant.

Comprimatele cu eliberare prelungită trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid. Comprimatele nu trebuie mestecate, divizate sau sfărâmate (Vezi punctul **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).

Doza inițială recomandată

Doza inițială recomandată este de 5 mg glipizidă pe zi, la micul dejun.

Pentru dozele inițiale recomandate pacienților vârstnici și altor pacienți cu risc de hipoglicemie, a se vedea „Administrarea la vârstnici și la pacienți cu risc crescut”.

Ajustarea tratamentului

Dozele se pot crește cu 2,5 mg sau 5 mg glipizidă, în funcție de nivelul glicemiei. Este necesar un interval de câteva zile între ajustări.

Concentrațiile plasmatice de echilibru se ating după 5 zile de tratament cu Glucotrol XL. La pacienții vârstnici pot fi necesare încă 1-2 zile de tratament.

Tratamentul de întreținere

Controlul eficient al glicemiei se poate obține prin administrarea Glucotrol XL o dată pe zi. Doza maximă recomandată este de 20 mg glipizidă pe zi, deoarece scăderea maximă a glicemiei se înregistrează la acest nivel. Pacienții tratați cu glipizidă standard (comprimate cu eliberare imediată) 5-20 mg pe zi, pot trece în siguranță la tratamentul cu Glucotrol XL administrat o dată pe zi, în doză echivalentă sau mai mică.

Administrarea la copii

Siguranța și eficacitatea tratamentului la copii nu au fost stabilite.

Administrarea la vârstnici și la pacienți cu risc crescut

Pentru a reduce riscul hipoglicemiei la pacienții vârstnici, tarați, malnutriți, cu aport neregulat de calorii sau la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, dozele inițiale și cele de întreținere trebuie să fie mici. (Vezi Doza inițială recomandată și punctul **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).

Studiile clinice la aproximativ 200 de pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste, au demonstrat că tratamentul cu comprimate cu eliberare prelungită care conțin glipizidă este la fel de sigur și eficient ca și la pacienți sub 65 de ani.

Pacienții aflați în tratament cu insulină

Ca și în cazul altor hipoglicemiante sulfonilureice, mulți pacienți cu diabet zaharat de tip 2 stabilizat sub tratament cu insulină, pot trece în siguranță la tratamentul cu glipizidă comprimate cu eliberare prelungită. Această schimbare de tratament trebuie să țină seama de următoarele reguli generale:

- la pacienții tratați cu insulină maximum 20 unități pe zi, insulino-terapia poate fi întreruptă, iar tratamentul cu Glucotrol XL poate fi început cu dozele uzuale recomandate. Între ajustări trebuie să existe intervale de câteva zile.
- la pacienții tratați cu insulină în doze de peste 20 unități pe zi, doza de insulină trebuie redusă la jumătate, iar tratamentul cu Glucotrol XL poate fi început cu dozele uzuale recomandate. Reducerea ulterioară a dozelor de insulină depinde de răspunsul individual la tratament. Între ajustări trebuie să existe intervale de câteva zile.

În perioada de întrerupere a tratamentului cu insulină, pacienții trebuie să-și determine glicemia.

Pacienții trebuie instruiți să se adreseze imediat medicului, dacă observă rezultate anormale ale acestor determinări.

În anumite situații, în special dacă pacientul a fost sub tratament cu insulină peste 40 unități pe zi, este recomandabilă internarea în spital pentru monitorizare în aceste perioade de tranziție.

Pacienții aflați în tratament cu alte hipoglicemiante orale

Ca în cazul altor sulfonilureice, trecerea de la tratamentul cu altă substanță sulfonilureică la cel cu Glucotrol XL trebuie făcută cu monitorizare concomitentă, pentru a preveni hipoglicemia (de exemplu, prin monitorizarea simptomelor sau a glicemiei), timp de minim 2 săptămâni.

Trecerea la tratamentul cu Glucotrol XL se face utilizând o doză mică.

Tratamentul asociat

Dacă la tratamentul cu Glucotrol XL se adaugă un alt agent hipoglicemiant, tratamentul cu acesta din urmă trebuie inițiat la cea mai mică doză recomandată, iar pacientul trebuie atent supravegheat pentru a preveni episoadele hipoglicemice. În acest scop, se recomandă consultarea rezumatului caracteristicilor produsului celui de al doilea hipoglicemiant oral.

Dacă la tratamentul cu alți agenți hipoglicemianți se adaugă Glucotrol XL, doza inițială de glipizidă trebuie să fie de 5 mg. La pacienții predispuși la hipoglicemie, dozele inițiale recomandate pot fi mai mici. Ajustarea se face în funcție de evoluția clinică a fiecărui pacient.

Atunci când colesevelam este administrat concomitent cu glipizidă GITS, concentrația plasmatică maximă și expunerea totală la glipizidă sunt reduse. De aceea, glipizidă GITS trebuie administrată cu cel puțin 4 ore înainte de colesevelam (vezi pct. 4.5).

4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Diabet zaharat tip 1, cetoacidoză diabetică, comă diabetică;
- Insuficiență renală severă;
- Insuficiență hepatică severă.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază

Deficit de G6PD:

Deoarece Glucotrol XL aparține grupului medicamentelor sulfonilureice, se recomandă prudență la pacienții cu deficit de G6PD. Administrarea sulfonilureicelor la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază poate determina apariția anemiei hemolitice, prin urmare la acești pacienți trebuie luate în considerare variante terapeutice cu medicamente fără structură sulfonilureică.

Hipoglicemie

Toate sulfonilureicele, inclusiv Glucotrol XL, au potențial de inducere a reacțiilor hipoglicemice severe, care pot avea ca rezultat coma hipoglicemică și pot necesita spitalizare.

Pacienții cu hipoglicemie severă trebuie tratați prin administrare adecvată de glucoză și monitorizați timp de minim 24-48 de ore.

Insuficiența hepatică și insuficiența renală

Insuficiența hepatică sau renală pot afecta disponibilitatea glipizidei și pot, de asemenea, determina scăderea capacității de gluconeogeneză, ambele crescând riscul reacțiilor hipoglicemice severe.

Pacienții vârstnici, tratați sau malnutriți, pacienții cu insuficiență suprarenală sau pituitară sunt, în mod particular, susceptibili de a prezenta reacții hipoglicemice induse de medicamente hipoglicemiante. Hipoglicemia poate fi greu de recunoscut la pacienții vârstnici și la cei tratați cu blocante beta-adrenergice. Hipoglicemia este mai probabilă atunci când aportul caloric este deficitar, după efort fizic intens sau prelungit, după ingestia de alcool sau atunci când schema de tratament cuprinde mai mult de un agent hipoglicemiant.

Pierderea controlului glicemiei

Dacă un pacient echilibrat printr-un anumit tratament antidiabetic este expus unui stres (de exemplu febră, traumatisme, infecții sau intervenții chirurgicale) controlul glicemiei poate fi pierdut.

În aceste condiții, poate fi necesară întreruperea tratamentului cu Glucotrol XL și administrarea de insulină. Eficiența oricărui hipoglicemiant oral, inclusiv a glipizidei, în reducerea glicemiei până la nivelul țintă, poate scădea în decursul timpului la mulți pacienți. Acest fapt se poate datora progresiei diabetului sau creșterii pragului de sensibilitate la medicament.

Fenomenul este cunoscut ca eșec secundar, pentru a-l diferenția de eșecul primar, în care medicamentul este ineficace chiar de la începutul tratamentului. Înainte de a considera un eșec secundar, se recomandă ajustarea adecvată a dozelor și a dietei.

Teste de laborator

Glicemia trebuie controlată periodic. Trebuie măsurată hemoglobina glicozilată, iar tratamentul trebuie efectuat conform ghidurilor terapeutice standard.

Afecțiuni renale și hepatice: Proprietățile farmacocinetice și/sau farmacodinamice ale Glucotrol XL pot suferi modificări la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Dacă la acești pacienți apare hipoglicemie, aceasta poate fi de lungă durată și trebuie luate măsuri corespunzătoare.

Boli gastrointestinale

Reducerea marcată a timpului de retenție gastrointestinală a Glucotrol XL poate influența farmacocinetica și în consecință, eficacitatea clinică a medicamentului.

Ca și în cazul altor produse nedeformabile, trebuie manifestată prudență atunci când se administrează Glucotrol XL pacienților cu stricturi preexistente pronunțate ale tractului gastrointestinal (patologice sau iatrogene).

Rar, au fost raportate cazuri de sindroame obstructive la pacienții cu stricturi preexistente în asociere cu ingestia de medicamente sub forma acestor comprimate cu eliberare prelungită și conținând materiale nedeformabile.

Informații pentru pacienți

Pacienții și membrii familiilor acestora trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie, despre simptomele și tratamentul acesteia și despre factorii care o pot favoriza. De asemenea, trebuie să li se explice și posibilitatea eșecurilor primare sau secundare.

Pacienții trebuie informați că aceste comprimate cu eliberare prelungită conținând glipizidă trebuie înghițite întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, rupte sau sfărâmate. Pacienții nu trebuie să se îngrijoreze dacă, uneori, constată prezența în scaun a unor particule asemănătoare comprimatelor. Glipizida este conținută într-un înveliș neabsorbabil, conceput special pentru eliberarea lentă a medicamentului, astfel încât să poată fi absorbit. Când acest proces este complet, învelișul este eliminat din organism.

Informații despre excipienți

Glucotrol XL conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat. Pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu pot fi informați că acest medicament practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Următoarele substanțe medicamentoase pot crește efectul hipoglicemiant:

Miconazol: crește efectul hipoglicemiant, putând determina hipoglicemie sau chiar comă hipoglicemică.

Fluconazol: a fost raportată hipoglicemie determinată de asocierea glipizidei cu fluconazol, probabil prin prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică a glipizidei.

Voriconazol: Deși nu s-au desfășurat studii, voriconazolul poate crește concentrația plasmatică a sulfonilureicelor (ex: tolbutamidă, glipizidă și gliburidă) și pot determina apariția hipoglicemiei. În timpul administrării asociate, se recomandă monitorizarea cu atenție a glicemiei.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (de exemplu, fenilbutazonă): cresc efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor prin îndepărtarea acestora de pe proteinele plasmatică și/sau scăderea eliminării sulfonilureicelor.

Salicilați (acid acetilsalicilic): administrarea concomitentă produce creșterea efectului de scădere a glicemiei, datorită dozelor mari de acid acetilsalicilic, prin sinergism (acțiune de scădere a glicemiei a acidului acetilsalicilic).

Alcoolul etilic: asocierea duce la creșterea efectului de scădere a glicemiei, ceea ce poate determina comă hipoglicemică.

Beta-blocante: toate beta-blocantele maschează simptomele hipoglicemiei, de exemplu palpitațiile și tahicardia. Majoritatea beta-blocanților cardio-neselectivi cresc incidența și severitatea hipoglicemiilor.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: folosirea IEC poate duce la creșterea efectului de scădere a glicemiei la pacienții tratați cu sulfonilureice, inclusiv glipizidă. De aceea poate fi necesară scăderea dozei de glipizidă.

Antagoniști de receptori H₂: antagoniștii receptorilor H₂ (de exemplu, cimetidina) pot potența efectul de scădere a glicemiei al sulfonilureicelor, inclusiv al glipizidei.

În general, acțiunea hipoglicemiantă a sulfonilureicelor poate fi potențată de *inhibitorii de monoaminoxidază*, de chinolone și de medicamente cu afinitate crescută pentru proteinele plasmaticе, cum sunt *sulfonamidele*, *cloramfenicolul*, *probenecidul* și *anticoagulatele cumarinice*.

Când se instituie sau se întrerupe tratamentul cu aceste medicamente, la un pacient la care se administrează glipizidă, pacientul trebuie supravegheat cu atenție pentru prevenirea hipoglicemiei.

Studiile *in vitro* asupra legării de proteinele plasmaticе umane au evidențiat că glipizida se leagă diferit față de tolbutamidă și nu interacționează cu salicilatul sau dicumarolul. Totuși, se recomandă prudență în extrapolarea acestor rezultate la situația clinică și în folosirea concomitentă a glipizidei cu aceste medicamente.

Următoarele substanțe medicamentoase administrate în asociere cu Glucotrol XL pot determina hiperglicemie:

Fenotiazinele (de exemplu., *clorpromazină*) în doze mari (> 100 mg clorpromazină pe zi): produc creșterea glicemiei (prin scăderea eliberării de insulină).

Corticosteroidii: au efect hiperglicemiant.

Simptomimeticele (de exemplu, *ritodrina*, *salbutamolul*, *terbutalina*): determină creșterea glicemiei datorită stimulării receptorilor beta 2-adrenergici.

Alte medicamente care pot determina hiperglicemie și pot duce la pierderea controlului glicemiei includ *tiazidele și alte diuretice*, *produsele tiroidiene*, *estrogenii*, *progesteronii*, *contraceptivele orale*, *fenitoina*, *acidul nicotinic*, *blocantele canalelor de calciu* și *izoniazida*.

Dacă se întrerupe sau se începe tratamentul cu aceste medicamente la pacienții care primesc glipizidă, aceștia trebuie supravegheați cu atenție pentru a preveni hipoglicemia.

Colesevelam: În studii de evaluare a efectelor colesevelam asupra farmacocineticii glipizidei sub forma comprimatelor cu eliberare prelungită la voluntari sănătoși, la administrarea concomitentă a colesevelam cu glipizidă sub forma comprimatelor cu eliberare prelungită s-a observat o reducere a ASC_{0-∞} cu 12% și a C_{max} cu 13%. Atunci când glipizida sub forma comprimatelor cu eliberare prelungită a fost administrată cu 4 ore înainte de colesevelam, nu a existat o modificare semnificativă a ASC_{0-∞} sau a C_{max} ale glipizidei - 4%, respectiv 0%. De aceea, glipizida sub forma comprimatelor cu eliberare prelungită trebuie administrată cu cel puțin 4 ore înainte de colesevelam pentru a fi sigur că absorbția glipizidei nu va fi redusă de colesevelam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În studiile de reproducere la șobolani, glipizida a manifestat efecte fetotoxice ușoare.

Nu au fost observate efecte teratogene în studiile efectuate la șobolani sau iepuri.

Glucotrol XL trebuie administrat în cursul sarcinii doar dacă potențialul beneficiu terapeutic matern depășește riscurile posibile asupra fătului.

Deoarece datele disponibile sugerează că nivelele anormale ale glicemiei în cursul sarcinii sunt asociate cu o incidență crescută a anomaliilor congenitale, se recomandă administrarea de insulină în cursul sarcinii, pentru a menține glicemia la niveluri cât mai apropiate de valorile normale.

La nou-născuții din mame care au primit sulfonilureice în momentul nașterii, s-a raportat hipoglicemia severă prelungită (4-10 zile).

Dacă se administrează în cursul sarcinii, tratamentul cu glipizidă trebuie întrerupt cu cel puțin o lună înaintea datei presupuse a nașterii și trebuie utilizate alte metode terapeutice pentru menținerea glicemiei la valori cât mai apropiate de cele normale.

Alăptarea

Deși nu se cunoaște dacă glipizida este eliminată în laptele matern, se știe că unele medicamente sulfonilureice pot fi excretate în laptele matern. Deoarece există risc de hipoglicemie la sugarii hrăniți la sân, în funcție de importanța tratamentului pentru mamă, trebuie să se decidă dacă se întrerupe alăptarea sau tratamentul. Dacă tratamentul este întrerupt și dieta nu este suficientă pentru controlul glicemiei, trebuie avută în vedere insulinoterapia.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost studiate efectele tratamentului cu glipizidă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje; totuși nu există dovezi care să sugereze că Glucotrol XL ar influența aceste activități. Pacienții trebuie să cunoască simptomele hipoglicemiei și să fie prudenți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate posibil asociate cu Glucotrol XL sunt prezentate în următorul tabel pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$), Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatic:

Cu frecvență necunoscută – leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie, anemie hemolitică, anemie aplastică, pancitopenie.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Frecvente – hipoglicemia poate fi severă și poate duce la comă (vezi pct. 4.4 și pct. 4.9).
Cu frecvență necunoscută - A fost raportată hiponatremie.

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente – confuzie*.

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente – Au fost raportate cefalee* și tremor* la pacienții tratați cu Glucotrol XL.

Tulburări oculare:

Frecvente – Afectare oculară.

Cu frecvență necunoscută – Au fost raportate tulburări de vedere, precum vedere încețoșată*, conjunctivită, hemoragii retiniene și diminuarea acuității vizuale* la pacienții tratați cu Glucotrol XL.

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente – dureri abdominale, greață, constipație, diaree, disconfort epigastric și vărsături.

Cu frecvență necunoscută – disconfort epigastric.

Tulburări hepatobiliare:

Cu frecvență necunoscută – icter colestatic, hepatită toxică. Dacă apare icter colestatic, tratamentul cu glipizidă trebuie întrerupt.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente – prurit.

Mai puțin frecvente – urticarie.

Cu frecvență necunoscută – reacții alergice cutanate, inclusiv erupții cutanate și mucoase tranzitorii, și erupții maculopapulare.

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice:

Cu frecvență necunoscută – A fost raportată porfirie non-acute la pacienții tratați cu sulfonilureice.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Cu frecvență necunoscută – stare generală de rău*.

Investigații diagnostice:

Frecvente – nivel crescut al aspartataminotransferazei, nivel crescut al fosfatazei alcaline serice, nivel crescut al creatininei serice.

Cu frecvență necunoscută – nivel crescut al dehidrogenazei lactice, nivel crescut al ureei serice.

Asocierea acestor creșteri cu Glucotrol XL nu este sigură.

Notă: reacțiile adverse exemplificate cu * sunt, de regulă, tranzitorii, și nu necesită întreruperea tratamentului; totuși, pot constitui și simptome de hipoglicemie.

Au fost raportate reacții similare administrării de disulfiram la pacienții tratați cu sulfonilureice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența privind supradozajul cu Glucotrol XL la om nu este bine documentată.

Supradozajul cu sulfonilureice, inclusiv glipizidă, poate induce hipoglicemie.

Simptomele ușoare de hipoglicemie fără pierderea conștienței sau tulburările neurologice minore trebuie tratate prompt cu glucoză pe cale orală și ajustarea dozei și/sau a dietei. Supravegherea medicală atentă trebuie continuată până când pacientul este în afara pericolului.

Reacțiile severe de hipoglicemie, cu comă, convulsii sau alte tulburări neurologice apar mai rar, dar constituie urgențe medicale, necesitând spitalizare imediată. Dacă coma hipoglicemică este certă sau presupusă, pacientului i se administrează imediat soluție concentrată de glucoză (50%) intravenos. Aceasta poate fi urmată de administrarea în perfuzie continuă a unei soluții mai diluate de glucoză (10%), la o rată care să asigure o glicemie de peste 100 mg/dl. Pacienții trebuie supravegheați cu atenție timp de minimum 24-48 ore, deoarece hipoglicemia se poate reinstala după o ameliorare clinică aparentă.

Clearance-ul plasmatic al glipizidei poate fi prelungit în cazul persoanelor cu afecțiuni hepatice.

Din cauza capacității crescute de legare a glipizidei de proteinele plasmatică, dializa este puțin probabil să fie utilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale, sulfonamide, derivați de uree, codul ATC: A10BB07.

Glipizida se presupune că scade glicemia prin stimularea eliberării de insulină la nivel pancreatic, efect care depinde de starea funcțională a celulelor pancreatice beta.

La pacienții diabetici, răspunsul insulinotrop la alimentație este intensificat de administrarea de glipizidă sub forma comprimatelor cu eliberare prelungită.

Insulinemia postprandială și răspunsul peptidului C se mențin la nivel crescut după cel puțin 6 luni de la tratament.

Reducerea HbA_{1c} și glicemia à jeun au fost similare la pacienții tineri și la cei vârstnici.

Alte efecte: Un studiu clinic randomizat, dublu orb, a demonstrat că tratamentul cu glipizidă este eficient în controlarea glicemiei, fără afectarea patologică a profilului lipoproteinelor plasmatică la pacienții tratați pentru diabet zaharat tip 2. Aceste modificări au fost corelate corespunzător cu reducerea glicemiei à jeun.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

După 2-3 ore de la administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită, concentrația plasmatică a glipizidei crește treptat, atingând concentrația plasmatică maximă la 6-12 h de la administrare.

Prin administrarea într-o singură priză zilnică a glipizidei sub forma comprimatelor cu eliberare prelungită este menținută o concentrație plasmatică eficientă de glipizidă în intervalul de administrare de 24 de ore, cu mai puține fluctuații ale concentrației plasmatică maxime decât în cazul administrării de două ori pe zi de glipizidă cu eliberare imediată.

Biodisponibilitatea medie relativă a glipizidei sub forma comprimatelor cu eliberare prelungită la 21 de bărbați cu diabet zaharat de tip 2 după administrarea a 20 mg glipizidă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, comparativ cu glipizida cu eliberare imediată (10 mg de două ori pe zi) a fost de $81 \pm 22\%$ la starea de echilibru. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă după cel mult 5 zile de administrare a comprimatelor cu eliberare prelungită conținând glipizidă.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, a fost nevoie de aproximativ 1-2 zile în plus pentru atingerea stării de echilibru.

În cazul tratamentului de lungă durată cu glipizidă sub forma comprimatelor cu eliberare prelungită, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, nu a fost observată acumularea glipizidei în organism.

Administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită o dată cu alimentele nu influențează durata de 2-3 ore de absorbție a medicamentului.

Într-un studiu pentru observarea efectului alimentației asupra tratamentului, administrarea în doză unică de glipizidă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită imediat înainte de o masă cu conținut lipidic mare, a dus la creșterea cu 40% a C_{max} a glipizidei, modificare semnificativă; în schimb, ASC nu a fost influențată semnificativ.

Nu există diferențe între valorile glicemiei determinate în starea de sațietate și cea à jeun.

Reducerea marcată a timpului de retenție gastro-intestinală a glipizidei pe perioade lungi (de exemplu, sindromul de intestin scurt) poate influența profilul farmacocinetic al medicamentului și pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatică.

Într-un studiu cu doze multiple efectuat la 26 de bărbați cu diabet zaharat tip 2, farmacocinetica glipizidei a fost lineară în intervalul de dozare (5-60 mg glipizidă sub formă de comprimate cu eliberare prelungită), concentrațiile plasmatică ale medicamentului crescând proporțional cu doza.

Într-un studiu cu doză unică la 24 subiecți sănătoși s-a demonstrat că administrarea a 4 comprimate cu eliberare prelungită a 5 mg glipizidă, 2 comprimate cu eliberare prelungită a 10 mg glipizidă și un comprimat cu eliberare prelungită a 20 mg glipizidă au fost echivalente.

Glipizida este eliminată în primul rând prin metabolizare hepatică: mai puțin de 10% din doză sunt excretate ca medicament nemetabolizat în urină și fecale; aproximativ 90% din doză sunt excretate sub formă de produși de metabolism în urină (80%) și fecale (10%).

Glipizida se leagă în proporție de 98-99% de proteinele plasmatică, în principal de albumină.

Într-un studiu încrucișat, controlat placebo, la voluntari sănătoși, glipizida nu a manifestat activitate antidiuretică și de fapt, a dus la o ușoară creștere a clearance-ului apei libere.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice, toxicitatea orală acută a glipizidei a fost extrem de scăzută la toate speciile studiate (DL_{50} mai mare de 4 g/kg).

Studiile de toxicitate acută nu au evidențiat nici o sensibilitate specifică.

Testele de toxicitate cronică la șobolan și câine, la doze până la 8 mg/kg, nu au evidențiat niciun efect toxic.

Un studiu de 20 de luni la șobolan și un studiu de 18 luni la șoarece, la doze până la 75 ori doza maximă la om, nu au evidențiat niciun efect carcinogenic al medicamentului.

Testele de genotoxicitate bacteriană și *in vivo* au fost sistematic negative.

Studiile la șobolan de ambele sexe la doze de până la 75 ori doza maximă la om nu au evidențiat niciun efect asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Glucotrol XL 5 mg

Strat activ: oxid de polietilenă, hipromeloză, oxid roșu de fer E 171, stearat de magneziu.

Strat osmotic: oxid de polietilenă, clorură de sodiu, hipromeloză, oxid roșu de fer (E 171), stearat de magneziu.

Membrană: acetat de celuloză, macrogol 3350.

Film: Opadry White YS-2-7063 care conține hipromeloză, macrogol și dioxid de titan (E 172).

Date de imprimare: cerneală neagră tip S-1-17823 (care conține Shellac, alcool izopropilic, oxid negru de fer (E 172), alcool n-butilic, propilenglicol, hidroxid de amoniu).

Glucotrol XL 10 mg

Strat activ: oxid de polietilenă, hipromeloză, oxid roșu de fer (E 171), stearat de magneziu.

Strat osmotic: oxid de polietilenă, clorură de sodiu, hipromeloză, oxid roșu de fer (E 171), stearat de magneziu.

Membrană: acetat de celuloză, macrogol 3350.

Film: Opadry White YS-2-7063 care conține hipromeloză, macrogol și dioxid de titan (E 172).

Date de imprimare: cerneală neagră tip S-1-17823 (care conține Shellac, alcool izopropilic, oxid negru de fer (E 172), alcool n-butilic, propilenglicol, hidroxid de amoniu).

6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

3 ani

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C în ambalajul original.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Glucotrol XL 5 mg

Cutie cu un flacon din polietilenă de înaltă densitate, sigilat cu folie de aluminiu lăcuită, închis cu capac filetat din PEÎD/PP sau din PEÎD-PP/PP, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 30 de comprimate cu eliberare prelungită.

Glucotrol XL 10 mg

Cutie cu un flacon din polietilenă de înaltă densitate, sigilat cu folie de aluminiu lăcuită, închis cu capac filetat din PEÎD/PP sau din PEÎD-PP/PP, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 30 de comprimate cu eliberare prelungită.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12729/2019/01

12730/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.