

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

GLUCOTROL XL 5 mg
GLUCOTROL XL 10 mg
tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje glipizid 5,490 mg alebo 10,980 mg v 9,8 % nadbytku, čo zodpovedá glipizidu 5 mg alebo 10 mg po uvoľnení.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním

Glucotrol XL 5 mg sú biele, okrúhle, bikonvexné, obalené tablety s dierkou na jednej strane a s označením "GXL 5" na jednej strane.

Glucotrol XL 10 mg sú biele, okrúhle, bikonvexné, obalené tablety s dierkou na jednej strane a s označením "GXL 10" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glucotrol XL je indikovaný ako doplnok k diéte a cvičeniu na zlepšenie glykemickej kontroly u dospelých s diabetes mellitus 2. typu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ako v prípade ktoréhokoľvek hypoglykemického lieku, dávkovanie sa musí prispôbiť každému jednotlivému prípadu.

Začiatková dávka

Odporúčaná začiatková dávka Glucotrolu XL je 5 mg/deň, podávaná s raňajkami. Pre starších pacientov a iných pacientov s rizikom hypoglykémie, pozri časť „Použitie u starších a vysokorizikových pacientov“.

Úprava dávkovania

Úprava dávkovania má obvyčajne prebiehať postupne so zvyšovaním dávky o 2,5 mg alebo 5 mg podľa zmeny hladiny glukózy v krvi. Medzi jednotlivými úpravami dávky má uplynúť aspoň niekoľko dní. Rovnovážny stav plazmatických koncentrácií sa dosiahol na 5. deň podávania Glucotrolu XL. U pacientov starších ako 65 rokov boli potrebné 1 – 2 dni navyše.

Udržiavacia dávka

Pacienti sú účinne liečení pri dávkovaní jedenkrát denne. Maximálna odporúčaná dávka je 20 mg, pretože maximálny hypoglykemický efekt sa prejavuje práve pri tejto hladine.

Pacienti, ktorí dostávajú glipizid s okamžitým uvoľňovaním v dávke 5 – 20 mg denne, môžu spoľahlivo prejsť na užívanie Glucotrolu XL jedenkrát denne v najbližšej ekvivalentnej dávke alebo v nižšej celkovej dennej dávke.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí nebola stanovená.

Použitie u starších a vysokorizikových pacientov

Aby sa znížilo riziko hypoglykémie u rizikových pacientov vrátane pacientov starších, oslabených, podvyživených, pacientov s nepravidelným príjmom kalórií a pacientov s poruchami funkcie obličiek alebo pečene, začiatočná a udržiavacia dávka má byť nižšia, aby sa predišlo hypoglykemickým reakciám (pozri časť „Začiatočná dávka“ a časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Štúdie približne u 200 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších naznačujú, že Glucotrol XL je v tejto vekovej skupine tak bezpečný a účinný ako u pacientov vo veku do 65 rokov.

Pacienti používajúci inzulín

Rovnako ako u iných hypoglykemík skupiny derivátov sulfonylmočoviny môžu byť mnohí stabilní pacienti s diabetes mellitus 2. typu používajúci inzulín bezpečne prestavení na liečbu Glucotrolom XL, pričom pri prestavovaní pacientov sa majú vziať do úvahy nasledovné všeobecné zásady:

U pacientov, ktorí denne potrebujú 20 jednotiek inzulínu alebo menej, sa môže liečba inzulínom prerušiť a môže sa začať liečba Glucotrolom XL v obvyklých dávkach. Pri titrácii má medzi jednotlivými úpravami dávky uplynúť niekoľko dní.

U pacientov, ktorí denne potrebujú viac ako 20 jednotiek inzulínu, sa má dávka inzulínu znížiť o 50 % a liečba Glucotrolom XL sa môže začať v obvyklých dávkach. Následné zníženie dávky inzulínu má závisieť od individuálnej odpovede pacienta. Pri titrácii má medzi jednotlivými krokmi uplynúť niekoľko dní.

Pacient si má počas obdobia vysadzovania inzulínu sám sledovať hladiny glukózy. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite kontaktovali predpisujúceho lekára, ak sú tieto hladiny abnormálne. V niektorých prípadoch, najmä ak pacient používal viac ako 40 jednotiek inzulínu denne, sa počas obdobia prestavovania odporúča zvážiť hospitalizáciu.

Pacienti užívajúci iné perorálne antidiabetiká

Ako pri iných liekoch zo skupiny sulfonylmočoviny, pacienti predtým liečení inými derivátmi sulfonylmočoviny pri prestavovaní na Glucotrol XL majú byť aspoň počas dvoch týždňov starostlivo sledovaní z hľadiska výskytu hypoglykémie (napr. sledovaním jej symptómov alebo monitorovaním hladiny glukózy v krvi).

Keď pacienti prechádzajú na liečbu Glucotrolom XL, odporúča sa nižšia dávka.

Použitie v kombinácii s inými perorálnymi antidiabetikami

Pri pridávaní ďalších liekov na zníženie hladiny glukózy v krvi do kombinovanej terapie ku Glucotrolu XL sa má liečba týmto liekom začať s najnižšou odporúčanou dávkou a pacientov treba starostlivo sledovať kvôli možnému výskytu hypoglykémie. Ďalšie informácie nájdete v informácii o lieku dodanej spolu s týmto perorálnym liekom.

Pri pridávaní Glucotrolu XL k iným liekom znižujúcim hladinu glukózy v krvi sa môže liečba Glucotrolom XL začať s dávkou 5 mg. Tí pacienti, ktorí môžu byť citlivejší na lieky znižujúce hladinu glykémie, môžu začať s nižšou dávkou. Titrácia má vychádzať z klinického posúdenia stavu.

Kolesevelam

Ak je kolesevelam podávaný spolu s Glucotrolom XL, zníži sa maximálna plazmatická koncentrácia a celková expozícia glipizidu. Glucotrol XL sa má preto podávať najmenej 4 hodiny pred kolesevelamom (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Tablety Glucotrol XL sa majú prehltnúť vcelku a zapiť dostatočným množstvom tekutiny. Pacienti nemajú tablety žuť, deliť ani drviť (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na na glipizid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Diabetes mellitus 1. typu, diabetická ketoacidóza, diabetická kóma.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Deficit glukózo-6-fosfát dehydrogenázy

Keďže Glucotrol XL patrí do skupiny derivátov sulfonylmočoviny, u pacientov s deficienciou G6PD je potrebná opatrnosť. Liečba derivátmi sulfonylmočoviny u pacientov s deficienciou G6PD môže spôsobiť hemolytickú anémiu a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu liekmi, ktoré nie sú derivátmi sulfonylmočoviny.

Hypoglykémia

Všetky deriváty sulfonylmočoviny vrátane glipizidu sú schopné vyvolať závažnú hypoglykémiu, ktorá môže mať za následok kómu a môže si vyžadovať hospitalizáciu. Pacientov, u ktorých dôjde k závažnej hypoglykémii, je potrebné liečiť podávaním primeranej dávky glukózy a sledovať minimálne počas 24 až 48 hodín.

Renálna alebo hepatálna insuficiencia môžu mať vplyv na množstvo dostupného glipizidu a hepatálna insuficiencia môže taktiež znížiť kapacitu pečene z hľadiska glukoneogenézy, pričom oba stavy zvyšujú riziko závažných hypoglykemických reakcií. Starší, oslabení alebo podvyživení pacienti a pacienti s nedostatočnou funkciou nadobličiek alebo hypofýzy sú zvlášť citliví na hypoglykemizujúci účinok liekov znižujúcich hladinu glukózy v krvi. Rozpoznať hypoglykémiu u starších pacientov a u ľudí užívajúcich betablokátory môže byť ťažké. Výskyt hypoglykémie je pravdepodobnejší pri nedostatočnom príjme kalórií, po náročnom alebo dlhšom cvičení, pri konzumácii alkoholu, alebo keď sa užíva viac ako jeden liek znižujúci hladinu glukózy v krvi.

Strata kontroly regulácie hladiny glukózy v krvi

Ak je pacient stabilizovaný na diabetickej liečbe vystavený stresu, ako je napríklad horúčka, úraz, infekcia alebo operácia, môže dôjsť k strate kontroly regulácie. Je možné, že v takýchto prípadoch bude nutné prerušiť liečbu Glucotrolom XL a podať inzulín.

Účinnosť ktoréhokoľvek perorálneho antidiabetika vrátane Glucotrolu XL pri znižovaní hladiny glukózy v krvi na žiadanú úroveň sa postupom času u mnohých pacientov znižuje. Môže to byť spôsobené progresiou závažnosti diabetu alebo znížením odpovede na liek. Tento fenomén je známy ako sekundárne zlyhanie, na rozdiel od primárneho zlyhania, pri ktorom je liek neúčinný u daného pacienta už pri prvom podaní. Je potrebné posúdiť úpravu dávky a dodržiavanie diéty predtým, ako sa pacient označí za pacienta, u ktorého sa jedná o sekundárne zlyhanie.

Laboratórne testy

Pravidelne sa má sledovať hladina glukózy v krvi. Je potrebné vykonať vyšetrenie glykozylovaného hemoglobínu a dosiahnutie cieľových hodnôt sa má posúdiť podľa súčasných štandardov starostlivosti.

Ochorenia obličiek a pečene

Poškodenie funkcie obličiek alebo pečene môže mať vplyv na farmakokinetiku a/alebo farmakodynamiku glipizidu. Ak by prišlo k výskytu hypoglykémie u takýchto pacientov, môže byť prolongovaná a potrebné je začať primeranú liečbu.

Ochorenie gastrointestinálneho traktu

Významne skrátený čas gastrointestinálnej retencie Glucotrolu XL môže ovplyvniť farmakokinetický profil, a tým aj klinickú účinnosť lieku. Ako pri iných nedeformovateľných látkach, Glucotrol XL sa má podávať s opatrnosťou pacientom s preexistujúcim závažným zúžením gastrointestinálneho traktu (patologickým alebo iatrogénnym).

Zaznamenané boli zriedkavé prípady obštrukčných syndrómov u pacientov so známou striktúrou (zúžením) tráviaceho traktu v súvislosti s požitím iného lieku v takejto nedeformovateľnej liekovej forme s riadeným uvoľňovaním liečiva.

Informácie pre pacientov

Riziká hypoglykémie, jej symptómy a liečba a stavy, ktoré spôsobujú zvýšenú náchylnosť pre jej vznik, by sa mali vysvetliť pacientom a zodpovedným členom rodiny. Taktiež je potrebné vysvetliť primárne a sekundárne zlyhanie.

Upozornenie pacientov o spôsobe podávania

Pacienti majú byť informovaní, že tablety Glucotrolu XL sa prehltávajú celé. Pacienti nemajú tablety žuvať, hrýzť, deliť, ani drviť. Pacienti sa nemusia znepokojovať, ak si náhodou všimnú v stolici niečo, čo pripomína tabletu. Liečivo v Glucotrole XL sa nachádza v neabsorbovateľnom obale, ktorý bol špeciálne vyvinutý na pomalé uvoľňovanie liečiva, takže ho organizmus môže vstrebať. Po ukončení tohto procesu sa z tela vylúči prázdna tableta.

Glucotrol XL obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete s riadeným uvoľňovaním, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Je pravdepodobné, že nasledujúce produkty zvýšia hypoglykemický účinok

Antimykotiká

Mikonazol

Zvýšenie hypoglykemického účinku, môže viesť k symptómom hypoglykémie alebo dokonca kóme.

Flukonazol

Boli zaznamenané prípady hypoglykémie nasledujúce po súčasnom podaní glipizidu a flukonazolu, pravdepodobne ako následok predĺženého polčasu glipizidu.

Vorikonazol

Hoci sa táto interakcia neskúmala, vorikonazol môže zvýšiť plazmatické hladiny sulfonylmočovín (napr. tolbutamidu, glipizidu a glyburidu) a tak spôsobiť hypoglykémiiu. Počas súbežného podávania sa preto odporúča dôkladné sledovanie glukózy v krvi.

Nesteroidové antiflogistiká (NSAID) (napr. fenylbutazón)

Zvýšenie hypoglykemického účinku derivátov sulfonylmočoviny (odstránenie väzby derivátov sulfonylurey na plazmatické proteíny a/alebo zníženie eliminácie derivátov sulfonylurey).

Salicyláty (kyselina acetylosalicylová)

Zvýšenie hypoglykemického účinku vysokými dávkami kyseliny acetylosalicylovej (hypoglykemický účinok kyseliny acetylosalicylovej).

Alkohol

Zvýšenie hypoglykemickej reakcie, ktorá môže viesť ku hypoglykemickej kóme.

Betablokátory

Všetky betablokátory maskujú niektoré symptómy hypoglykémie, napr. palpitácie a tachykardiu. Väčšina nekardioselektívnych betablokátorov zvyšuje incidenciu a závažnosť hypoglykémie.

Inhibítory angiotenzínkonvertujúceho enzýmu

Použitie inhibítorov angiotenzínkonvertujúceho enzýmu môže viesť k zvýšenému hypoglykemickému účinku u diabetických pacientov liečených derivátmi sulfonylurey vrátane glipizidu. Preto je možné, že bude potrebné zníženie dávky glipizidu.

Antagonisti H₂ receptorov

Použitie antagonistov H₂ receptorov (napr. cimetidínu) môže potencovať hypoglykemický účinok derivátov sulfonylurey vrátane glipizidu.

Hypoglykemický účinok derivátov sulfonylurey môže byť vo všeobecnosti taktiež potencovaný inhibítormi monoaminoxidázy, chinolónmi a liekmi, ktoré sa vo veľkej miere viažu na proteíny, ako napríklad sulfonamidy, chloramfenikol, probenecid a kumaríny.

Pri podávaní (alebo vysadzovaní) takýchto liekov pacientovi, ktorý užíva glipizid, je potrebné takéhoto pacienta starostlivo sledovať kvôli možnému výskytu hypoglykémie (alebo strate kontroly regulácie).

In vitro štúdie zaoberajúce sa vytváraním väzieb so sérovými proteínmi u ľudí naznačujú, že glipizid sa viaže odlišne ako tolbutamid, a že nedochádza k interakcii so salicylátmi alebo dikumarolom. Avšak pri extrapolácii týchto zistení do klinickej praxe a na použitie glipizidu s týmito liekmi je potrebná opatrnosť.

Nasledujúce lieky by mohli viesť k hyperglykémii

Fenotiazíny (napr. chlorpromazín) vo vysokých dávkach (> 100 mg denne chlorpromazínu)

Zvýšenie hladiny glukózy v krvi (zníženie sekrécie inzulínu).

Kortikosteroidy

Zvýšenie hladiny glukózy v krvi.

Sympatomimetiká (napr. ritodríň, salbutamol, terbutalín)

Zvýšenie hladiny glukózy v krvi následkom stimulácie beta-2-adrenoreceptorov.

Ďalšie lieky, ktoré môžu spôsobiť hyperglykémii a viesť ku strate kontroly regulácie, patria tiazidy a iné diuretiká, tyroidálne lieky, estrogény, progestagény, perorálne kontraceptíva, fenytoín, kyselina nikotínová, blokátory kalciových kanálov a izoniazid.

Pri vysadzovaní (alebo podávaní) takýchto liekov pacientovi, ktorý užíva Glucotrol XL, je potrebné takéhoto pacienta starostlivo sledovať kvôli možnému výskytu hypoglykémie (alebo strate kontroly regulácie).

Kolesevelam

V štúdiách hodnotiacich účinok kolesevelamu na farmakokinetiku Glucotrolu XL u zdravých dobrovoľníkov bolo pozorované zníženie hodnôt glipizidu AUC_{0-∞} o 12 % a C_{max} o 13 %, keď bol kolesevelam podávaný spolu s Glucotrolom XL. Keď bol Glucotrol XL podávaný 4 hodiny pred kolesevelamom, nepozorovala sa žiadna významná zmena hodnôt glipizidu AUC_{0-∞} (-4 %) ani C_{max} (0 %). Glucotrol XL sa má preto podávať najmenej 4 hodiny pred kolesevelamom, aby sa zaistilo, že kolesevelam nezníži vstrebávanie glipizidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Štúdie na potkanoch oboch pohlaví pri dávkach až 75-krát vyšších ako je maximálna dávka u ľudí nepreukázala účinok na fertilitu.

Gravidita

V reprodukčných štúdiách na potkanoch sa zistilo, že glipizid je mierne fetotoxický. Neboli zistené žiadne teratogénne účinky v štúdiách na potkanoch a králikoch (pozri časť 5.3).

Glucotrol XL sa má použiť v gravidite len vtedy, ak potenciálny prínos liečby prevýši potenciálne riziko pre plod.

Keďže údaje naznačujú, že abnormálna hladina glukózy v krvi počas tehotenstva sa spája s vyššou incidenciou kongenitálnych abnormalít, mnohí experti odporúčajú použitie inzulínu počas tehotenstva, aby sa hladina glukózy v krvi udržiavala tak blízko k normálnej hodnote, ako sa len dá.

Prolongovaná, závažná hypoglykémia (4 až 10 dní) bola zaznamenaná u novorodencov, ktorí sa narodili matkám, ktoré v čase pôrodu užívali derivát sulfonylmočoviny. Ak sa Glucotrol XL používa počas gravidity, táto liečba sa má prerušiť aspoň jeden mesiac pred predpokladaným dátumom pôrodu a majú sa začať iné formy terapie, aby sa hladina glukózy v krvi udržala tak blízko normálnej hodnoty, ako sa len dá.

Dojčenie

Hoci nie je známe, či sa glipizid vylučuje do materského mlieka, o niektorých derivátoch sulfonylurey sa vie, že sa do materského mlieka vylučujú. Keďže u dojčených detí môže existovať potenciál pre výskyt hypoglykémie, je potrebné urobiť rozhodnutie, či prestať s dojčením alebo prerušiť podávanie lieku s prihliadnutím na dôležitosť lieku pre matku. Ak sa preruší podávanie lieku a samotná dieťa nepostačuje k regulácii hladiny glukózy v krvi, treba zvážiť inzulínovú terapiu.

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv Glucotrolu XL na schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje nebol skúmaný, avšak neexistujú žiadne dôkazy naznačujúce, že Glucotrol XL môže mať vplyv na tieto schopnosti. Pacienti si musia byť vedomí symptómov hypoglykémie a musia dávať pozor pri vedení motorových vozidiel a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby s Glucotrolom XL s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce reakcie lieku |
|-------------------------------------|-------------|--|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Neznáme | leukopénia, agranulocytóza, trombocytopénia, hemolytická anémia, aplastická anémia, pancytopénia |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Časté | hypoglykémia‡ |
| | Neznáme | hyponatrémia |
| Psychické poruchy | Menej časté | zmätenosť# |
| Poruchy nervového systému | Časté | bolesť hlavy#, tremor# |
| Poruchy oka | Časté | zhoršenie zraku# |
| | Neznáme | rozmazané videnie#, porucha zraku#, |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Časté | abdominálna bolesť, nauzea, zápcha, hnačka, vracanie |

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce reakcie lieku |
|--|-------------|--|
| | Neznáme | diskomfort v epigastriu |
| Poruchy pečene a žľových ciest | Neznáme | cholestatická žltáčka†, toxická hepatitída |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Časté | pruritus |
| | Menej časté | urtikária |
| | Neznáme | alergická dermatitída, mukokutánná vyrážka, makulopapulózna vyrážka |
| Vrodené familiárne a genetické poruchy | Neznáme | neakútne porfýria |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Neznáme | nevoľnosť# |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Časté | zvýšenie aspartátaminotransferázy§, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi§, zvýšenie kreatinínu v krvi§ |
| | Neznáme | zvýšenie laktátdehydrogenázy§, zvýšenie močoviny v krvi§ |
| <p># Nežiaduci účinok je zvyčajne prechodný a nevyžaduje si prerušenie liečby; avšak môže sa taktiež jednať o príznak hypoglykémie.</p> <p>‡ Môžu byť závažné, dlhotrvajúce a môžu viesť ku kóme</p> <p>† Ak sa vyskytne cholestatická žltáčka, prerušte liečbu.</p> <p>§ Vzťah medzi týmito poruchami a Glucotrolom XL je neistý.</p> | | |

Reakcie podobné reakciám, ktoré sa môžu vyskytnúť pri použití disulframú sa zaznamenali s inými derivátmi sulfonylurey.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne náležité zdokumentované prípady predávkovania Glucotrolom XL u ľudí. Predávkovanie derivátmi sulfonylmočoviny vrátane Glucotrolu XL môže spôsobiť hypoglykémiu. Mierne symptómy hypoglykémie bez straty vedomia alebo neurologických príznakov treba agresívne liečiť perorálnym podaním glukózy a úpravou dávok lieku a/alebo rozvrhu jedál. Pokračovať sa má v starostlivom monitorovaní, až kým sa lekár neuistí, že pacient je mimo nebezpečenstva. Závažné hypoglykemické reakcie sprevádzané kómou, kŕčovitým stavom alebo inými neurologickými poruchami sa vyskytujú zriedkavo, ale z lekárskeho hľadiska predstavujú stav ohrozenia a vyžadujú si okamžitú hospitalizáciu. Ak hrozí alebo sa diagnostikuje hypoglykemická kóma, pacientovi treba podať rýchlu intravenóznú injekciu koncentrovaného (50 %) roztoku glukózy. Potom má nasledovať nepretržitá infúzia zriedenejšieho (10%) roztoku glukózy pri rýchlosti, ktorá udrží hladinu glukózy v krvi na úrovni vyššej ako 100 mg/dl. Pacienti sa majú starostlivo sledovať minimálne 24 až 48 hodín, keďže hypoglykémia sa môže po zdanlivom klinickom zlepšení stavu pacienta znovu objaviť. U pacientov s ochorením pečene alebo obličiek môže byť predĺžený klírens glipizidu. Keďže sa glipizid výrazne viaže na plazmatické proteíny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: perorálne antidiabetikum – derivát sulfonylmočoviny/glipizid,
ATC kód: A10BB07

Zdá sa, že Glucotrol XL akútne znižuje koncentráciu glukózy v krvi stimulovaním uvoľňovania inzulínu z pankreasu. Tento účinok závisí od aktivity beta buniek v ostrovčekoch pankreasu. Stimulácia vylučovania inzulínu glipizidom v dôsledku príjmu potravy je veľmi dôležitá. Inzulinotropná odpoveď organizmu na potravu sa posilňuje užívaním Glucotrolu XL u diabetických pacientov. Aj po 6-mesačnej liečbe naďalej pretrváva odpoveď v zmysle zvýšenej postprandiálnej sekrécie inzulínu a C-peptidu. Zníženie hladiny HbA_{1c} a plazmatickej hladiny glukózy nalačno (FPG) bolo u mladších a starších pacientov podobné.

Iné účinky

Jedna štúdia ukázala, že liečba Glucotrolom XL je účinná pri regulácii hladiny glukózy v krvi bez škodlivých účinkov na profily plazmatických lipoproteínov u pacientov liečených pre diabetes mellitus 2. typu. Tieto zmeny dobre korelovali so znížením dosiahnutým v prípade hladiny glukózy nalačno.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

2 – 3 hodiny po podaní Glucotrolu XL jeho koncentrácie v plazme postupne stúpali, pričom maximálnu úroveň dosiahli po 6 – 12 hodinách od aplikácie. Pri následnom dávkovaní Glucotrolu XL jedenkrát denne sa udržali účinné plazmatické koncentrácie Glucotrolu XL počas celého 24-hodinového dávkovacieho intervalu s menším výkyvom hladín než boli pozorované pri dávkovaní dvakrát denne u glipizidu s okamžitým uvoľňovaním.

Priemerná relatívna biologická dostupnosť glipizidu u 21 mužov s diabetes mellitus 2. typu po podaní 20 mg Glucotrolu XL v porovnaní s glipizidom s okamžitým uvoľňovaním (pri podaní 2-krát denne po 10 mg) bola v rovnovážnom stave 90 %. Rovnovážny stav plazmatických koncentrácií sa dosiahol na 5. deň podávania Glucotrolu XL. Na dosiahnutie rovnovážneho stavu boli potrebné 1 – 2 dni navyše u pacientov starších ako 65 rokov. Žiadna akumulácia liečiva sa nepozorovala u pacientov s diabetes mellitus 2. typu počas chronického dávkovania Glucotrolu XL. Použitie Glucotrolu XL spolu s jedlom neovplyvnilo 2 – 3-hodinový časový posun začiatku jeho absorpcie.

V štúdií, ktorá sledovala vplyv jedla po podaní jednorazovej dávky Glucotrolu XL krátko pred výdatnými masnými raňajkami, sa zistilo 40 % zvýšenie priemernej hodnoty C_{max} Glucotrolu XL, ktoré bolo významné, avšak vplyv na AUC nebol významný. Nezistil sa žiadny rozdiel v glukózovej odpovedi po podaní spolu s jedlom resp. nalačno. Značné skrátenie času retencie Glucotrolu XL v gastrointestinálnom trakte počas dlhšieho obdobia (napr. pri syndróme skráteného tenkého čreva) môže ovplyvniť farmakokinetický profil lieku a potenciálne môže viesť k jeho nižšej plazmatickej koncentrácii. V štúdií zahrňujúcej 26 mužov s diabetes mellitus 2. typu s opakovaným podávaním lieku boli farmakokinetické ukazovatele glipizidu lineárne závislé od dávky Glucotrolu XL v rozpätí 5 – 60 mg a farmakokinetika plazmatických koncentrácií lieku sa zvyšovala proporcionálne s dávkou. V štúdií s jednorazovou dávkou u 24 zdravých jedincov boli štyri 5 mg, dve 10 mg a jedna 20 mg tableta Glucotrolu XL ekvivalentné.

Distribúcia

Glipizid sa viaže v 98 – 99 % na plazmatické proteíny, najmä na albumín. V placebom kontrolovanej skrížene usporiadanej štúdií na zdravých dobrovoľníkoch nepreukázal glipizid antidiuretickú aktivitu a v skutočnosti spôsobil mierne zvýšenie klírensu voľnej vody.

Biotransformácia

Glipizid podlieha biotransformácii primárne v pečeni.

Eliminácia

Menej ako 10 % podanej dávky sa vylúči v nezmenenej podobe močom a stolicou, približne 90 % dávky sa vylúči ako produkt biotransformácie močom (80 %) a stolicou (10 %).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách bola akútna toxicita po perorálnom podaní glipizidu extrémne nízka u všetkých testovaných druhov (LD50 bola väčšia ako 4 g/kg).

Štúdie akútnej toxicity nedokázali žiadnu špecifickú citlivosť. Testy chronickej toxicity na potkanoch a psoch pri dávkach viac ako 8 mg/kg nepriniesli žiadny dôkaz o toxických účinkoch.

Štúdia na potkanoch v trvaní 20 mesiacov a na myšiach v trvaní 18 mesiacov pri dávkach až 75-krát vyšších ako je maximálna dávka u ľudí nedokázala karcinogénny účinok lieku.

Bakteriálne a mutagénne testy *in vivo* boli negatívne. Štúdie na potkanoch oboch pohlaví pri dávkach až 75-krát vyšších ako je maximálna dávka u ľudí nepreukázala účinok na fertilitu.

V teratologických štúdiách na potkanoch a králikoch dostávali gravidné zvieratá počas obdobia organogenézy denné perorálne dávky glipizidu v dávkach až do 2000 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň, v uvedenom poradí. Neboli pozorované nežiaduce účinky na vývoj embrya a plodu pri žiadnej z testovaných dávok. V perinatálnej a postnatálnej štúdií na gravidných potkanoch sa zaznamenal znížený počet živo narodených mláďat a tých, ktoré prežili po podaní glipizidu od 15. dňa gravidity cez obdobie laktácie až po ukončenie obdobia laktácie v dávkach ≥ 5 mg/kg/deň (asi 2,4 násobok odporúčanej maximálnej dávky u ľudí na základe plochy povrchu tela).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Vrstva s liečivom

polyetylénoxid, hypromelóza 2910, červený oxid železitý (E172), stearát horečnatý

Osmotická vrstva

polyetylénoxid, chlorid sodný, hypromelóza 2910, červený oxid železitý (E172), stearát horečnatý

Obal tablety

Membránový obal: acetát celulózy, makrogol 3350

Vonkajší obal: biela Opadry YS-2-7063*

Potlač: čierny atrament S-1-17823**

*Zloženie bielej Opadry YS-2-7063: hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý (E171)

**Zloženie čierneho atramentu S-1-17823: lak 45 % (20 % esterifikovaný) v etanole, čierny oxid železitý (E172), butanol, izopropylalkohol, roztok amoniaku 28 %, propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pevne uzatvorenej fľaške pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela nepriehľadná polyetylénová (HDPE) fľaška s poistným uzáverom, vysušovadlo, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

Glucotrol XL 5 mg: 30 tabliet s riadeným uvoľňovaním

Glucotrol XL 10 mg: 30 tabliet s riadeným uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

GLUCOTROL XL 5 mg: 18/0543/97-S

GLUCOTROL XL 10 mg: 18/0291/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. novembra 1997

Dátum posledného predĺženia: 26. februára 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2021