

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Глюкотрол XL 5 mg таблетки с изменено освобождаване  
Glucotrol XL 5 mg modified-release tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 5 mg глипизид (glipizide).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване  
Бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с надпис „GXL5” от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Глюкотрол XL е показан като допълнение към диетата и физическата активност за подобряване на гликемичния контрол при възрастни с втори тип захарен диабет.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Както при всеки хипогликемизиращ продукт дозата трябва да се определи според индивидуалните потребности на пациента. ГИТС (Гастроинтестинална терапевтична система) таблетките глипизид трябва да се поглъщат цели, с достатъчно количество течност. Пациентите не трябва да дъвчат, разделят или разтрошават таблетките (вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: Информация за пациента).

#### Първоначална доза

Препоръчаната начална доза глипизид ГИТС е 5 mg дневно, приемани по време на закуска. За дозирането при пациенти в старческа възраст и други пациенти с повишен риск от хипогликемия, вижте “Приложение при пациенти в старческа възраст и при пациенти с повишен риск”.

#### Титриране на дозата

Адаптирането на дозата може да става чрез увеличаване с по 5 mg според повлияването на кръвната захар. Повишаването на дозата става на интервал от поне няколко дни. Равновесни плазмени концентрации глипизид се достигат на петия ден от приложението на глипизид ГИТС. При пациенти в старческа възраст може да са необходими допълнително 1-2 дни.

#### Поддържаща доза

Ефективен контрол на диабета се постига с прием на съответната доза веднъж дневно. Максималната препоръчвана доза е 20 mg, тъй като максималният, понижаващ кръвната захар ефект се постига при нея.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	9700433
Разрешение № .....	35719 / 01-12-2016
Одобрение № .....	/



Пациентите, които получават между 5 mg и 20 mg глипизид с незабавно освобождаване дневно, могат да преминат без опасност към прием на Глюкотрол XL веднъж дневно в най-близката еквивалентна или по-ниска тотална дневна доза.

#### Приложение при деца юноши

Ефективността и безопасността при приложение при деца не е установена.

#### Приложение при пациенти в старческа възраст и при пациенти с повишен риск

За да се намали вероятността от хипогликемия при пациенти с повишен риск, в това число пациенти в старческа възраст, пациенти с тежки заболявания и малнутриционен синдром, които се хранят нередовно, както и при такива с нарушена бъбречна или чернодробна функция, трябва консервативно да се подберат началната и поддържащата доза, за да се избегне развитието на хипогликемични реакции (вижте “Първоначална доза” и точка 4.4. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Проучванията при приблизително 200 пациенти на възраст на и над 65 години сочат, че глипизид ГИТС е също толкова безопасен и ефективен за приложение в тази възрастова група пациенти, както при тези под 65 години.

#### Пациенти, които получават инсулин

Както при другите сулфанилурейни-хипогликемизиращи продукти, много стабилизирани пациенти с втори тип диабет, които получават инсулин, могат да преминат без опасност на лечение с глипизид ГИТС. При преминаване от лечение с инсулин на лечение с глипизид ГИТС трябва да се спазват следните общи правила:

При пациенти, чиито дневни нужди инсулин са равни или по-ниски от 20 IU, приложението на инсулин може да се преустанови и да се започне лечение с глипизид ГИТС в обичайните дози. Между отделните стъпки на титриране на дозата трябва да има интервал от няколко дни.

За пациенти, чиито дневни нужди инсулин са по-големи от 20 IU, дозата на инсулин трябва да се намали с 50% и да се започне лечение с глипизид ГИТС в обичайните дози. Последващото редуциране на дозата на инсулин зависи от индивидуалното повлияване на пациента. Между отделните стъпки на титриране на дозата трябва да има интервал от няколко дни.

По време на периода на прекъсване на инсулиновото лечение пациентите трябва да изследват сами нивата на кръвната захар. Пациентите трябва да се инструктират да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, в случай че резултатите са извън норма. В някои случаи, особено когато пациентът е получавал дози по-високи от 40 IU инсулин дневно, се препоръчва преходният период да стане в болнични условия.

#### Пациенти, които получават други перорални хипогликемизиращи агенти

Както при другите сулфанилурейни продукти, когато пациентите преминават към лечение с глипизид ГИТС от друг сулфанилурейен продукт, те трябва да се наблюдават внимателно за хипогликемия (напр. за симптоми или чрез мониториране на кръвната захар) за минимум 2 седмици. При преминаване към лечение с глипизид ГИТС се препоръчва консервативен подход в дозирането.

#### Комбинирана употреба

При добавяне на друго хипогликемизиращо лекарство към глипизид ГИТС за комбинирана терапия приложението на новото лекарство трябва да започне при най-ниската препоръчвана доза, а пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипогликемия. Прочетете Кратката характеристика на продукта за пероралното средство за допълнителна информация.



При добавяне на глипизид към друго хипогликемизиращо средство приложението на глипизид ГИТС трябва да започне с 5 mg. При пациенти, които може да са по-чувствителни към хипогликемизиращи лекарства, лечението може да започне с по-ниска доза. Титрирането трябва да се базира на клинична преценка.

Когато глипизид ГИТС се прилага едновременно с колесевелам, максималната плазмена концентрация и общата експозиция към глипизид са намалени. Следователно, глипизид ГИТС трябва да се приема поне 4 часа преди колесевелам (вж. точка 4.5).

#### 4.3 Противопоказания

Глипизид ГИТС е противопоказан при пациенти с:

1. Известна свръхчувствителност към глипизид или някое от помощните вещества на глипизид ГИТС таблетките.
2. Захарен диабет Тип 1, диабетна кетоацидоза, диабетна кома.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит

Тъй като глипизид ГИТС принадлежи към групата на сулфанилурейните медикаменти, трябва да се обърне специално внимание на пациенти с G6PD-дефицит. Лечението на пациенти с G6PD-дефицит със сулфанилурейни медикаменти може да доведе до хемолитична анемия и трябва да се обмисли несулфанилурейно лекарство като алтернатива.

##### Хипогликемия

Всички сулфанилурейни продукти, в това число глипизид ГИТС, могат да предизвикат тежка хипогликемия, която може да доведе до кома и да наложи хоспитализация. При пациенти, които изпаднат в тежка хипогликемия, трябва да се приложи съответна терапия с глюкоза и те трябва да се мониторират за минимум 24 до 48 часа.

Бъбречната или чернодробната недостатъчност могат да окажат влияние върху разпределението на глипизид ГИТС и също могат да доведат до намаляване на глюкогенния капацитет и в резултат на тези два ефекта да се повиши рискът от сериозни хипогликемични реакции. Особено чувствителни към хипогликемизиращото действие на понижаващите кръвната захар лекарствени продукти са пациентите в старческа възраст, такива с тежки заболявания или малнутриционен синдром, както и тези с надбъбречна или хипофизарна недостатъчност. При пациенти в старческа възраст или такива, които приемат бета-блокери, диагностицирането на хипогликемията може да е затруднено. Възникването на хипогликемия е по-вероятно в случаите, когато калоричността на храната е недостатъчна, след тежко или продължително физическо натоварване, при прием на алкохол или в случаите, когато се прилагат повече от един хипогликемизиращ агент.

##### Загуба на контрол над кръвната захар

В случаите, когато пациент, при който е постигнат контрол на диабета, е подложен на стрес, като фебрилитет, травма, инфекция или хирургична интервенция, може контролът на диабета да бъде нарушен. В такива случаи може да възникне необходимост от прекратяване на приема на глипизид ГИТС и от приложение на инсулин.

Ефективността на всяко перорално хипогликемизиращо лекарство, в това число и глипизид ГИТС, за намаляване до желаното ниво на кръвната захар при много пациенти намалява след известно време. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на диабета или на намален отговор към лекарството. Този феномен е известен като вторично неповлияване за разлика от първичното неповлияване, при което продуктът не е имал ефект още след първия прием при отделен пациент. Преди определяне на даден случай като вторично неповлияване трябва да се оцени адекватното титриране на дозата и стриктното спазване на диетата.



### Лабораторни показатели

Необходимо е периодично да се проследяват нивата на кръвната захар. Трябва да бъдат измерени стойностите на гликозилирания хемоглобин и да се преценят целите в съответствие със съвременните стандарти на лечение.

### Бъбречни и чернодробни заболявания

При пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция може да са налице промени във фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на глипизид ГИТС. В случай че при тези пациенти възникне хипогликемия, тя може да е продължителна и да изисква предприемане на съответни мерки за коригирането ѝ.

### Стомашно-чревни заболявания

Значително редуцираното ретенционно време на глипизид ГИТС в гастроинтестиналния тракт може да повлияе фармакокинетичния профил и следователно клиничната ефикасност на лекарството. Както с всеки друг недеформируем продукт, глипизид ГИТС трябва да се прилага особено внимателно при пациенти с налично силно изразено стеснение в храносмилателния тракт (патологично или ятрогенно).

Съществуват редки съобщения за възникване на симптоми на обструкция при пациенти с налични структури след прием на друго лекарство с подобна недеформираща се лекарствена форма, която позволява постепенно освобождаване на активната съставка.

### Макросъдов риск

При пациенти, лекувани с перорални сулфанилурейни лекарства (толбутамид) се съобщава за увеличен риск от сърдечно-съдова смъртност (проучване проведено от *University Group Diabetes Program*). Няма клинични проучвания, които да предоставят категорични данни за намаляване на макросъдовия риск с глипизид или други антидиабетни лекарства.

### Информация за пациентите

Рискът от хипогликемия, нейните симптоми и лечение, както и състоянията, които предразполагат към развитието ѝ, трябва да бъдат разяснени на пациентите и съответните членове на семейството. Първичното и вторичното неповлияване също трябва да бъдат обяснени.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че таблетките глипизид ГИТС следва да се поглъщат цели. Пациентите не трябва да дъвчат, разделят или разтрошават таблетките. Пациентите не трябва да се тревожат, ако случайно забележат в изпражненията си нещо, което прилича на таблетка. Лекарството в глипизид ГИТС се съдържа в обвивка, която не се абсорбира и е специално разработена, за да освобождава бавно лекарството, така че организмът да може да го абсорбира. Когато този процес завърши, празната таблетка се елиминира от тялото.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Следните лекарства засилват хипогликемизиращия ефект на глипизид ГИТС:

### Противогъбични

**Миконазол:** засилва хипогликемизиращия ефект, като това може да доведе до появата на симптоми на хипогликемия или дори до хипогликемична кома.

**Флуконазол:** докладвани са случаи на хипогликемия след едновременно приложение на глипизид и флуконазол, дължащи се вероятно на удължаване на времето на полуелиминация на глипизид.



**Вориконазол:** вориконазол може да повиши плазмените нива на сулфанилурейните лекарства (напр. толбутамид, глипизид и глибурид) и следователно да причини хипогликемия. Препоръчва се внимателно мониториране на кръвната захар при едновременно приложение.

**Нестероидни противовъзпалителни средства (например фенилбутазон)**

Засилват хипогликемизиращия ефект на сулфанилурейните лекарствени продукти (изместване на сулфанилурейта от местата на свързване с плазмените протеини и/или намаление на елиминирането на сулфанилурейта).

**Салицилати (ацетилсалицилова киселина)**

Високи дози ацетилсалицилова киселина засилват хипогликемизиращото действие (хипогликемично действие на ацетилсалицилова киселина).

**Алкохол**

Засилва хипогликемизиращия ефект, което може да доведе до хипогликемична кома.

**Бета-блокери**

Всички бета-блокери маскират някои от симптомите на хипогликемията (например палпитации и тахикардия). Повечето кардионеселективни бета-блокери засилват честотата и тежестта на хипогликемията.

**Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори)**

Приложението на АСЕ-инхибитори може да доведе до засилване на хипогликемизиращия ефект на сулфанилурейните лекарствени продукти, в това число и на глипизид ГИТС, при пациенти с диабет. Затова може да се наложи намаляване на дозата на глипизид.

**H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти**

Употребата на H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти (напр. циметидин) може да потенцира хипогликемизиращите ефекти на сулфанилурейните лекарствени продукти, вкл. глипизид.

Хипогликемизиращото действие на сулфанилурейните лекарствени продукти, принципно, може да бъде потенцирано от инхибитори на моноаминооксидазата, хинолони и лекарства, които се свързват в голяма степен с плазмените протеини, напр. сулфонамиди, хлорамфеникол, пробенецид и кумаринови производни.

Когато такива лекарства се прилагат (или се изключват от лечението) при пациент, получаващ глипизид ГИТС, пациентът трябва да бъде стриктно мониториран за възникването на хипогликемия (или загуба на контрол върху диабета).

Проучвания *in vitro* за свързването със серумните протеини при човека показват, че глипизид се свързва различно от толбутамид и не взаимодейства със салицилат или дикумарол.

Екстраполирането на тези резултати в клиничната практика и при употребата на глипизид с тези лекарства, обаче, трябва да става внимателно.

**Приложението на следните продукти може да доведе до хипергликемия:**

**Фенотиазини във високи дози (напр. >100 mg дневно за хлорпромазин)**

Повишават кръвната захар (намалява инсулиновата секреция).

**Кортикостероиди**

Повишават кръвната захар.

**Симпатикомиметици (напр. ритодрин, салбутамол, тербуталин)**

Повишаване на кръвната захар, дължащо се на бета-2-адренорецепторна стимулация.

Други лекарства, които могат да предизвикват хипергликемия и да доведат до загуба на контрол над диабета, са тиазидни и други диуретици, тиреоидни производни, естрогени.



прогестагени, перорални контрацептиви, фенитоин, никотинова киселина, калциеви антагонисти и изониазид.

Когато такива лекарства се прилагат (или се изключват) от терапията на пациент, получаващ глипизид ГИТС, той трябва да бъде внимателно мониториран за появата на хипогликемия (или загуба на контрол на диабета).

#### Колесевелам

В проучвания, които оценяват ефекта на колесевелам върху фармакокинетиката на глипизид ГИТС при здрави доброволци, се наблюдава намаляване на площта под кривата на глипизид  $AUC_{0-\infty}$  с 12% и на  $C_{max}$  с 13%, когато колесевелам се прилага едновременно с глипизид ГИТС. Когато глипизид ГИТС е прилаган 4 часа преди колесевелам, не е наблюдавана значителна промяна в  $AUC_{0-\infty}$  или  $C_{max}$ , съответно -4% и 0%. Следователно, глипизид ГИТС трябва да се приема поне 4 часа преди колесевелам, за да се потвърди, че колесевелам няма да повлияе абсорбцията на глипизид.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

При проучвания за ефекта на глипизид ГИТС върху репродукцията при плъхове са установени данни за лека фетотоксичност. В проучвания, проведени върху плъхове и зайци, не са установени тератогенни ефекти.

Глипизид ГИТС трябва да се използва по време на бременност, само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Поради това, че някои данни предполагат, че абнормните нива на кръвната захар по време на бременност са свързани с по-висока честота на вродени малформации, много експерти препоръчват използването на инсулин по време на бременност с цел поддържане на нивата на кръвната захар максимално близко до нормалните.

При новородени, майките на които са получавали сулфанилурейни лекарствени продукти по време на раждането, е установена продължителна тежка хипогликемия (4-10 дни). Ако глипизид ГИТС се използва по време на бременност, неговият прием трябва да бъде прекратен поне 1 месец преди очаквания термин и да се назначи друга терапия, която да поддържа нивата на кръвната захар възможно най-близко до нормалните стойности.

#### Кърмене

Въпреки че не е известно дали глипизид ГИТС се екскретира в майчиното мляко, за някои сулфанилурейни продукти има данни, че се екскретират в майчиното мляко. Поради възможността от възникване на хипогликемия при кърмачета е необходимо да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се преустанови лечението, като се вземе предвид значението на лечението за майката. В случай че приложението на лекарството се преустанови и приложената диета е недостатъчна за контролиране нивата на кръвната захар, трябва да се премине към лечение с инсулин.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Ефектът на глипизид ГИТС върху способността за шофиране или работа с машини не е проучен, но няма данни, които да предполагат, че глипизид ГИТС може да окаже влияние върху тези умения. Пациентите трябва да са запознати със симптомите на хипогликемия и трябва да са внимателни при шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Честотите на нежеланите лекарствени реакции, настъпили с глипизид, са определени като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до





<1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица с нежелани лекарствени реакции						
Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система						Левкопения Агранулоци- тоза Тромбоцитопения Хемолитична анемия Апластична анемия Панцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипоглике- мия‡				Хипонатрие- мия
Психични нарушения			Объркване#			
Нарушения на нервната система		Главоболие#, Тремор#				
Нарушения на очите		Зрителни нарушения				Замъглено зрение# Намалена зрителна острота#
Стомашно- чревни нарушения		Коремна болка Гадене Констипация Диария Повръщане				Стомашен дискомфорт
Хепато- билиарни нарушения						Холестатична жълтеница‡ Токсичен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Пруритус	Уртикария			Алергичен дерматит Лигавичен обрив Макулопапула рен обрив
Вродени, фамилни и генетични нарушения						Порфирия неостра форма





Таблица с нежелани лекарствени реакции						
Системо- органен клас	Много чести ≥1/10	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение						Неразположе- ние#
Изследвания		Повишена аспартат амино- трансфераза§ Повишена алкална фосфатаза в кръвта§ Повишен креатинин в кръвта§				Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта§ Повишена урея в кръвта§
<p># Тази реакция обикновено е обратима и не налага прекратяване на лечението; въпреки това тя може да бъде и симптом на хипогликемия.</p> <p>‡ Може да бъде тежка, продължителна и може да причини кома.</p> <p>† Ако се появи холестатична жълтеница, прекратете лечението.</p> <p>§ Взаимовръзката с глипизид ГИТС е неустановена.</p>						

Дисулфирам-подобни реакции са съобщавани при други сулфанилурейни продукти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Липсва добре документиран опит с предозиране на глипизид ГИТС при хора.

Предозирането на сулфанилурейните лекарствени продукти, в това число и глипизид ГИТС, може да доведе до хипогликемия. Слабо изразените симптоми на хипогликемия без загуба на съзнание или неврологична находка трябва да се третират агресивно с перорален прием на глюкоза и съответно адаптиране на дозата на продукта и/или режима на хранене. Внимателното наблюдение трябва да продължи, докато лекарят се увери, че пациентът е във безопасност. Тежки хипогликемични реакции с кома, припадъци или други неврологични нарушения възникват рядко, но представляват спешни състояния, изискващи незабавна хоспитализация. При подозрение или диагностициране на хипогликемична кома на пациента трябва да се приложи бързо интравенозно концентриран (50%) глюкозен разтвор. След това трябва да се приложи постоянна инфузия с по-ниска концентрация на глюкоза (10%) със скорост, която поддържа кръвната захар над 100 mg/dl. Пациентите трябва да са под внимателно наблюдение в продължение на поне 24 до 48 часа, тъй като хипогликемията може да рецидивира след очевидно клинично подобрение. При пациенти с чернодробно заболяване плазменният клирънс



на глипизид може да е забавен. Поради това, че глипизид се свързва във висока степен с плазмените протеини, приложението на диализа не е от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорални лекарства за понижаване на кръвната глюкоза, сулфонамиди, урейни деривати, АТС: А10ВВ07

#### Механизъм на действие

Глипизид ГИТС изглежда намалява рязко кръвната захар чрез стимулиране на освобождаването на инсулин от панкреаса. Този ефект зависи от функциониращите бета-клетки в панкреасните острови.

Стимулирането на инсулиновата секреция от глипизид в резултат на приема на храна е от основно значение. Инсулинотропният отговор при прием на храна се увеличава при приложение на глипизид ГИТС при диабетици. Ефектът върху нивата на инсулин след хранене и на С-пептид продължава да е налице след поне 6 месеца лечение. Намаляването на стойностите на  $Hb_{A1C}$  и плазмените концентрации на глюкозата на гладно са сходни при по-млади и по-възрастни пациенти.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Едно проучване показва, че лечението с глипизид ГИТС ефективно контролира кръвната захар без неблагоприятни ефекти върху плазмените липопротеинови профили на пациенти, лекувани за захарен диабет тип 2. Тези промени корелират добре с постигнатото понижение на глюкозните нива на гладно.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Средната относителна бионаличност на глипизид ГИТС при 21 пациенти мъже със захарен диабет тип 2 след прием на 20 mg глипизид ГИТС, в сравнение с глипизид с незабавно освобождаване (10 mg два пъти дневно) е 90% при достигане на равновесни концентрации. Едновременният прием на глипизид ГИТС с храна не променя периода от 2 до 3 часа до началото на абсорбцията.

В проучване върху влиянието на едновременен прием на храна с еднократна доза глипизид ГИТС точно преди закуска с високо съдържание на мазнини е свързано с 40% повишаване на средната стойност на  $C_{max}$  на глипизид, което е статистически значимо, но ефектът върху площта под кривата (AUC) е незначителен.

Няма разлика в глюкозния отговор при прием на гладно и след хранене. Значително намаленото ретенционно време на глипизид ГИТС в гастроинтестиналния тракт за продължителни периоди (напр. синдром на късото черво) може да повлияе върху фармакокинетичния профил на лекарството и евентуално да доведе до по-ниски плазмени концентрации.

#### Разпределение

2 до 3 часа след прием на глипизид ГИТС плазмените концентрации на лекарството започват постепенно да се покачват, като достигат максимални стойности между 6 до 12 часа след приема. С последващ прием на глипизид ГИТС веднъж дневно ефективни плазмени концентрации на глипизид се поддържат през целия 24-часов интервал на дозиране с по-малки разлики между максималните и минималните нива в сравнение с тези, наблюдавани при двукратно дневно дозиране на глипизид с незабавно освобождаване.



Равновесните плазмени концентрации се достигат най-рано на 5-тия ден от началото на лечението с глипизид ГИТС. При пациенти на възраст над 65 години са необходими приблизително 1-2 дни повече за достигане на равновесни концентрации.

При хронично дозиране на глипизид ГИТС не се наблюдава кумулиране на лекарството при пациенти със захарен диабет тип 2.

При проучване, проведено при 26 мъже със захарен диабет тип 2, при които е прилаган многократно глипизид ГИТС, е установена линейна фармакокинетика за дозовия интервал 5 mg до 60 mg глипизид ГИТС, като плазмените концентрации са нараствали пропорционално на дозата.

При проучване с използване на еднократно дозиране при 24 здрави доброволци е установено, че четири таблетки 5 mg, две таблетки 10 mg и една таблетка 20 mg глипизид ГИТС са биоеквивалентни.

Глипизид се свързва в 98-99% със серумните протеини, преди всичко с албумин.

#### Биотрансформация/Елиминиране

Глипизид се елиминира преди всичко чрез чернодробен метаболизъм: под 10% от дозата се екскретира в непроменена форма в урината и фецеса; приблизително 90% от дозата се екскретира под формата на метаболити в урината (80%) и фецеса (10%).

В плацебо-контролирано, кръстосано проучване при здрави доброволци глипизид не е демонстрирал антидиуретичен ефект, а е предизвикал леко повишаване на клирънса на свободната вода.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В предклинични проучвания е установено, че острата токсичност при перорално приложение на глипизид е изключително ниска при всички изпитвани видове ( $LD_{50} > 4$  g/kg).

Данните от проведените проучвания за остра токсичност не говорят за специфична чувствителност. Резултатите от тестовете за хронична токсичност при плъхове и кучета при дози до 8,0 mg/kg, не дават данни за токсични ефекти.

В 20-месечно проучване при плъхове и 18-месечно проучване при мишки приложението на дози 75 пъти по-високи от максималните, прилагани при човека, не е било свързано с канцерогенен ефект.

Тестовете за мутагенност, проведени върху бактериални щамове и *in vivo*, са били отрицателни. Проучвания при плъхове от двата пола в дози до 75 пъти тези, прилагани при хора, не показват ефекти върху фертилитета.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Глюкотрол XL 5 mg таблетки с изменено освобождаване съдържат следните помощни вещества:

Полиетиленов оксид  
Хидроксипропил метилцелулоза  
Железен оксид  
Магнезиев стеарат  
Целулозен ацетат  
Полиетилен гликол  
Натриев хлорид  
Оцветител (бяло или светло синьо), черно мастило.



**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

36 месеца

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява на сухо място.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Полиетиленови бутилки, които съдържат 30 таблетки.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PFIZER EUROPE MA EEIG  
Ramsgate Road,  
Sandwich, Kent CT13 9NJ,  
Обединено кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9700433

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 30 септември 1997 г.  
Дата на последно подновяване: 19 февруари 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

CDS 8.0/23.02.2016

