

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glibenese GITS, 5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Glibenese GITS, 10 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 5 mg glipizydu (*Glipizidum*).
Jedna tabletki zawiera 10 mg glipizydu (*Glipizidum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy niezależnej od insuliny (typ 2.), gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą diety.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podobnie jak w przypadku wszystkich leków hipoglikemizujących, dawkę należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie stężenia glukozy we krwi. Tabletki Glibenese GITS należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością płynów. Tabletek nie należy rozgryzać, dzielić czy kruszyć (patrz punkt 4.4).

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa produktu Glibenese GITS wynosi 5 mg na dobę. Produkt należy przyjmować podczas śniadania.

Ustalanie właściwej dawki

Dawkę można zwiększać o 5 mg co kilka dni, na podstawie wyniku oznaczenia stężenia glukozy. Pomiedzy kolejnymi zmianami w dawkowaniu powinno upłynąć co najmniej kilka dni. Stężenie glipizydu w osoczu odpowiadające stanowi stacjonarnemu ustala się po pięciu dobach przyjmowania produktu Glibenese GITS. U pacjentów w podeszłym wieku czas ten może się wydłużać o 1 lub 2 dni.

Leczenie podtrzymujące

Lek stosowany raz na dobę skutecznie zmniejsza stężenie glukozy we krwi. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 20 mg, ponieważ wtedy obserwuje się najsilniejsze działanie produktu. Glipizyd podawany w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 5 do 20 mg na dobę, można bezpiecznie zmienić na produkt Glibenese GITS stosując go raz na dobę, w takiej samej dawce lub mniejszej od poprzednio stosowanej.

Dzieci

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Glibenese GITS u dzieci.

Pacjenci w podeszłym wieku i szczególnie zagrożeni hipoglikemią

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii u pacjentów nią zagrożonych, takich jak: osoby w podeszłym wieku, wyniszczone i niedożywione, które nieregularnie przyjmują posiłki oraz pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby, produkt należy podawać ostrożnie zarówno na początku jak i podczas trwania terapii (patrz Dawka początkowa oraz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni insuliną

Wielu pacjentom ze stabilną cukrzycą typu 2., przyjmującym insulinę można bezpiecznie zmienić leczenie, podając zamiast insuliny glipizyd, jak również inne leki o działaniu hipoglikemizującym z grupy pochodnych sulfonilomocznika. W razie zamiany insuliny na produkt Glibenese GITS należy przestrzegać poniższych zasad.

U pacjentów, u których zapotrzebowanie na insulinę wynosi 20 jednostek na dobę lub mniej, można odstawić insulinę i rozpocząć podawanie produktu Glibenese GITS w zalecanej dawce 5 mg. Dawkę można zwiększyć po upływie kilku dni.

U pacjentów, u których dobowe zapotrzebowanie na insulinę jest większe niż 20 jednostek, należy zmniejszyć dawkę insuliny o 50% i rozpocząć podawanie produktu Glibenese GITS w zalecanej dawce 5 mg. Późniejsze zmniejszenie dawki insuliny powinno być uzależnione od reakcji pacjenta na leczenie. Dawkę produktu Glibenese GITS można zwiększyć po kilku dniach.

W okresie zmniejszania dawek insuliny pacjent powinien przynajmniej trzy razy na dobę samodzielnie badać stężenie glukozy. Należy poinformować pacjenta o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w przypadku nieprawidłowych wyników tych badań.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza u pacjentów, którzy otrzymują insulinę w dawce ponad 40 jednostek insuliny na dobę, należy rozważyć hospitalizację pacjenta podczas zmiany sposobu leczenia.

Pacjenci leczeni uprzednio innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi

W czasie zamiany innej pochodnej sulfonilomocznika (zwłaszcza o wydłużonym okresie półtrwania, np. chlorpropamid) na produkt Glibenese GITS należy uważnie obserwować pacjentów ze względu na ryzyko hipoglikemii (np. obserwacja objawów klinicznych lub monitorowanie stężenia glukozy we krwi), co najmniej przez 2 tygodnie i zachować ostrożność podczas zmiany dawkowania.

Pacjenci leczeni jednocześnie innymi doustnymi lekami hipoglikemizującymi

U pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli glikemii podczas stosowania tylko produktu Glibenese GITS, lub u których jest on wtórnie nieskuteczny, powinno się dołączyć do leczenia inny doustny lek hipoglikemizujący. W takim przypadku zaleca się utrzymanie dotychczasowych dawek produktu Glibenese GITS, a stosowanie innego doustnego leku hipoglikemizującego należy rozpoczynać w najmniejszej zalecanej dawce początkowej. Jeżeli dodajemy produkt Glibenese GITS do innego leku hipoglikemizującego, powinno się zastosować Glibenese GITS w dawce 5 mg, zwiększanej w razie potrzeby w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

W przypadku jednoczesnego stosowania kolesewelamu z produktem Glibenese GITS, maksymalne stężenie w osoczu i całkowita ekspozycja na glipizyd jest zmniejszona. W związku z tym, produkt Glibenese GITS powinien być stosowany co najmniej 4 godziny przed podaniem kolesewelamu (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Glipizydu nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na glipizyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- u pacjentów z cukrzycą typu 1.,
- u pacjentów z ostrymi powikłaniami cukrzycy (kwasicą ketonową, śpiączką cukrzycową),
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, nerek, tarczycy,
- u pacjentów ze znacznymi zwężeniami w obrębie przewodu pokarmowego,

- u pacjentów leczonych jednocześnie mikonazolem,
- u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej

Produkt Glibenese GITS należy do leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może prowadzić do wystąpienia niedokrwistości hemolitycznej. W związku z tym należy rozważyć alternatywne leczenie i zastosowanie innych leków niż pochodnych sulfonilomocznika.

Hipoglikemia

Glipizyd podobnie jak wszystkie pochodne sulfonilomocznika, może powodować wystąpienie hipoglikemii. Objawami mogącymi świadczyć o hipoglikemii są m. in.: osłabienie, senność, zaburzenia orientacji, nadmierne pocenie się, dreszcze, głód, pobudzenie, zawroty głowy, kołatanie serca, zaburzenia koncentracji, uczucie zimna, a w ciężkich przypadkach utrata przytomności i śpiączka. Ciężka hipoglikemia prowadząca do śpiączki wymaga hospitalizacji pacjenta. U pacjentów ze znaczną hipoglikemią należy zastosować odpowiednie leczenie glukozą i monitorować stan pacjenta co najmniej przez 24 do 48 godzin.

W celu uniknięcia napadów hipoglikemii ważny jest odpowiedni dobór pacjentów, odpowiednie dawkowanie leku i zapewnienie pacjentowi pełnej informacji dotyczącej stosowania produktu. W celu utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi należy systematycznie i w odpowiednich porach spożywać węglowodany, również podczas śniadania, gdyż stany hipoglikemiczne spowodowane działaniem glipizydu mogą występować w przypadku opóźniania pory posiłków, spożywania niewystarczających ilości pożywienia, niebilansowanej podaży węglowodanów.

Niewydolność nerek lub wątroby może wpływać na wydalanie glipizydu z ustroju. W niewydolności wątroby może być także upośledzona zdolność do glukoneogenezy. W stanach tych istnieje większe ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji hipoglikemicznych. Pacjenci w podeszłym wieku, wyniszczeni lub niedożywieni, oraz z niedoczynnością kory nadnerczy lub przysadki mózgowej są szczególnie wrażliwi na hipoglikemizujący wpływ leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi. U osób w podeszłym wieku i u pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi hipoglikemia może być trudna do rozpoznania. Prawdopodobieństwo wystąpienia hipoglikemii jest większe w przypadku niedostatecznej podaży kalorii w pożywieniu, po intensywnym lub długotrwałym wysiłku fizycznym, po spożyciu alkoholu oraz w razie stosowania więcej niż jednego leku zmniejszającego stężenie glukozy we krwi.

Utrata kontroli nad glikemią

U pacjentów skutecznie leczonych lekiem przeciwcukrzycowym sytuacje stresowe, takie jak: gorączka, uraz, zakażenie lub zabieg chirurgiczny, mogą spowodować utratę kontroli nad glikemią. W takich przypadkach niezbędne może być odstawienie produktu Glibenese GITS i okresowe podanie insuliny.

U wielu pacjentów skuteczność każdego doustnego leku hipoglikemizującego, w tym także glipizydu, polegająca na zmniejszaniu stężenia glukozy do prawidłowej wartości, zmniejsza się z upływem czasu. Może to być związane z progresją cukrzycy lub ze zmniejszającą się podatnością na działanie leku. Zjawisko to jest określane mianem wtórnej nieskuteczności, w odróżnieniu od pierwotnej nieskuteczności, w której lek jest nieskuteczny u określonego pacjenta już po pierwszym podaniu. Zanim u pacjenta zostanie rozpoznana wtórna nieskuteczność należy ocenić, czy dawka leku została właściwie dobrana i czy pacjent zachowuje właściwą dietę.

Badania laboratoryjne

Okresowo należy kontrolować stężenie glukozy we krwi, dokonywać pomiarów stężenia hemoglobiny glikowanej. W razie konieczności należy dostosować dawkę w celu utrzymania prawidłowego

stężenia glukozy we krwi.

Choroby nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby może zmieniać się farmakokinetyka lub farmakodynamika glipizydu. Hipoglikemia u takich pacjentów może być długotrwała. W razie jej wystąpienia należy podjąć właściwe postępowanie.

Choroby przewodu pokarmowego

W przypadkach znacznego skrócenia czasu zalegania tabletek produktu Glibenese GITS w przewodzie pokarmowym może zmienić się farmakokinetyka glipizydu, a więc i jego skuteczność kliniczna. Ukazały się nieliczne doniesienia o objawach niedrożności u pacjentów ze zwężeniami przewodu pokarmowego, którzy przyjmowali inny lek zawierający niewchłanialną otoczkę, podobną do otoczki jaką zawiera Glibenese GITS. Z tego względu stosowanie produktu Glibenese GITS u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Informacja dla pacjenta

Należy poinformować pacjentów i odpowiedzialnych za nich członków rodzin o ryzyku wystąpienia hipoglikemii, jej objawach i leczeniu oraz warunkach sprzyjających jej powstaniu. Pacjenci powinni nauczyć się rozpoznawać wczesne objawy hipoglikemii, takie jak: ból głowy, zaburzenia widzenia, osłabienie słuchu, uczucie mrowienia, uczucie głodu, osłabienie mięśni, drżenie rąk, niepokój, pocenie się, uczucie kołatania serca, aby mogli zgłosić się do lekarza w odpowiednim czasie. Członkom rodzin należy zwrócić uwagę na objawy mogące świadczyć o wystąpieniu hipoglikemii u pacjenta z cukrzycą, takie jak: osłabienie, zaburzenia koncentracji, zaburzenia mowy, agresywność, przygnębienie, śmianie się bez przyczyny, splątanie, drgawki, bladość, utrata przytomności.

Należy również wytłumaczyć, na czym polega pierwotna i wtórna nieskuteczność terapeutyczna. Pacjenci powinni być poinformowani o tym, że tabletki Glibenese GITS należy połykać w całości. Tabletek nie wolno rozgryzać, dzielić ani kruszyć.

W produkcie Glibenese GITS substancja czynna zawarta jest wewnątrz nieulegającej wchłanianiu otoczki, która umożliwia powolne uwalnianie leku. Po zakończeniu procesu uwalniania leku pusta otoczka jest wydalana z organizmu (może być widoczna w stolcu).

Pacjenci powinni być poinformowani o potencjalnym ryzyku i korzyściach wynikających ze stosowania produktu Glibenese GITS oraz o innych sposobach leczenia, znaczeniu przestrzegania zaleceń dietetycznych, systematycznych ćwiczeń fizycznych i regularnego badania stężenia glukozy we krwi.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Następujące substancje zwiększają działanie hipoglikemizujące:

Mikonazol

Zwiększa działanie hipoglikemizujące, co może powodować hipoglikemię lub śpiączkę. Nie należy stosować glipizydu jednocześnie z mikonazolem.

Flukonazol

Są doniesienia o przypadkach wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania glipizydu i flukonazolu, prawdopodobnie w wyniku wydłużenia okresu półtrwania glipizydu.

Worykonazol

Chociaż nie było to badane, worykonazol może powodować zwiększenie stężenia w osoczu

pochodnych sulfonilomocznika (np. tolbutamidu, glipizydu, gliburydu) i z tego powodu wywoływać hipoglikemię. Zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi podczas jednoczesnego podawania worykonazolu i glipizydu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. fenylobutazon)

Zwiększają działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika (wypieranie pochodnych sulfonilomocznika z wiązań z białkami osocza lub zmniejszenie ich wydalania).

Salicylany (kwas acetylosalicylowy)

Kwas acetylosalicylowy podany w dużych dawkach zwiększa działanie hipoglikemizujące.

Alkohol

Nasila działanie hipoglikemizujące i może powodować śpiączkę.

Leki beta-adrenolityczne

Maskują niektóre z objawów hipoglikemii (np. kołatanie serca i tachykardię). Większość niekardioselektywnych leków beta-adrenolitycznych zwiększa częstość występowania hipoglikemii oraz nasilenie jej objawów.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE)

Podczas jednoczesnego stosowania pochodnych sulfonilomocznika i inhibitorów ACE może wystąpić hipoglikemia i może być konieczne zmniejszenie dawki glipizydu.

Antagoniści receptora H₂

Stosowanie antagonistów receptora H₂ (np. cymetydyny) może nasilać hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika, w tym glipizydu.

Hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika mogą nasilać inhibitory MAO, chinolony i leki silnie wiążące się z białkami osocza, takie jak sulfonamidy, chloramfenikol, probenecyd i pochodne kumaryny. W razie stosowania wymienionych leków lub po ich odstawieniu, należy starannie obserwować pacjenta otrzymującego glipizyd, ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii (lub utraty kontroli glikemii).

Badania *in vitro* na ludzkim osoczu dotyczące wiązania produktu z białkami wykazały, że glipizyd wiąże się inaczej z białkami niż tolbutamid i nie wchodzi w interakcje z salicylanami ani dikumarolem. Należy jednak zachować dużą ostrożność w przenoszeniu wyników tych badań do warunków klinicznych, stosując glipizyd z tymi lekami.

Następujące substancje mogą prowadzić do wystąpienia hiperglikemii:

Pochodne fenotiazyny (np. chlorpromazyna) w dużych dawkach (>100 mg chlorpromazyny na dobę) Powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi (w wyniku zmniejszenia wydzielania insuliny).

Kortykosteroidy

Powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi.

Leki sympatykomimetyczne (np. rytodryna, salbutamol, terbutalina)

Mogą powodować zwiększenie stężenia glukozy na skutek pobudzenia receptorów beta₂-adrenergicznych.

Do leków, które mogą wywoływać hiperglikemię i prowadzić do utraty kontroli glikemii należą: niektóre leki moczopędne, w tym tiazydowe, leki stosowane w leczeniu chorób tarczycy, estrogeny, progestageny, doustne środki antykoncepcyjne, fenytoina, kwas nikotynowy, antagoniści kanału wapniowego i izoniazyd.

Po rozpoczęciu stosowania powyższych leków (lub po ich odstawieniu) należy starannie obserwować

pacjenta otrzymującego glipizyd, ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii (lub utraty kontroli glikemii).

Kolesewelam

W badaniach oceniających wpływ kolesewelamu na farmakokinetykę produktu Glibenese GITS u zdrowych ochotników, w przypadku jednoczesnego stosowania kolesewelamu z produktem Glibenese GITS, obserwowano zmniejszenie $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} glipizydu, odpowiednio o 12% i 13%. W przypadku, kiedy produkt Glibenese GITS był podany co najmniej 4 godziny przed podaniem kolesewelamu, nie występowała znacząca zmiana $AUC_{0-\infty}$ lub C_{max} glipizydu. Wynosiła ona odpowiednio – 4% i 0%. W związku z tym, aby wchłanianie glipizydu nie uległo obniżeniu, produkt Glibenese GITS należy podać co najmniej 4 godziny przed podaniem kolesewelamu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach reprodukcyjnych na szczurach wykazano, że produkt Glibenese GITS ma niewielki toksyczny wpływ na płód. W badaniach na szczurach lub królikach nie wykazano teratogennego działania produktu Glibenese GITS.

Zaleca się stosowanie insuliny u kobiet ciężarnych z cukrzycą w celu utrzymania jak najbardziej prawidłowego stężenia glukozy we krwi, ponieważ dane sugerują, że nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi podczas ciąży związane jest z większą częstością występowania wad wrodzonych.

Zgłaszano przypadki długotrwałej ciężkiej hipoglikemii (od 4 do 10 dni) u noworodków, których matki w ciąży stosowały pochodne sulfonilomocznika.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy glipizyd przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Udowodniono, że niektóre pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii u dziecka należy przerwać karmienie piersią lub odstawić produkt, biorąc pod uwagę znaczenie produktu dla matki. Jeżeli stosowanie produktu Glibenese GITS zostanie przerwane, a sama dieta zastosowana w celu kontrolowania stężenia glukozy we krwi jest niewystarczająca, w takim przypadku należy rozważyć leczenie insuliną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu glipizydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci powinni być świadomi ryzyka wystąpienia objawów hipoglikemii i zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zgłoszone działania niepożądane, które mogą mieć związek z produktem Glibenese GITS, wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów wraz z podaniem częstości ich występowania.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyst często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
--	---------------------------------	--	---	--	---------------------------------------	--

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ≥ 1/10	Często ≥ 1/100 do < 1/10	Niezbyt często ≥ 1/1000 do < 1/100	Rzadko ≥ 1/10000 do < 1/1000	Bardzo rzadko < 1/10 000	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						leukopenia agranulocytoza małopłytkowość niedokrwistość hemolityczna niedokrwistość aplastyczna pancytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia‡				hiponatremia
Zaburzenia psychiczne			splątanie*			
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy* drżenia*				
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia				niewyraźne widzenie* zmniejszona ostrość widzenia*
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha nudności zaparcia biegunka wymioty				uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						żółtaczkacholestatyczna‡ toksyczne zapalenie wątroby

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd	pokrzywka			alergiczne zapalenie skóry wysypka śluzówkowo-skórna wysypka grudkowo-plamista
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne						porfiria nieostra
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						złe samopoczucie*
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi zwiększone stężenie kreatyniny we krwi				zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi zwiększone stężenie mocznika we krwi
<p>* objawy są zwykle przemijające i nie jest konieczne przerwanie leczenia; mogą być jednak wyrazem hipoglikemii. ‡ może być ciężka, długotrwała i może powodować śpiączkę. † w razie wystąpienia żółtaczki cholestatycznej należy przerwać leczenie. § związek ze stosowaniem Glibenese GITS nie jest pewny.</p>						

Opisywano przypadki reakcji disulfiramowych podczas stosowania innych pochodnych sulfonylomocznika.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma dobrze udokumentowanych danych na temat przedawkowania produktu Glibenese GITS u ludzi. Przedawkowanie pochodnych sulfonilomocznika, w tym glipizydu, może spowodować hipoglikemię. W razie wystąpienia łagodnych objawów hipoglikemii, bez utraty przytomności lub zaburzeń neurologicznych, należy natychmiast podać doustnie glukozę i skorygować dawkę produktu i (lub) rozkład posiłków w ciągu dnia. Staranna obserwacja stanu pacjenta powinna trwać dopóki lekarz prowadzący nie upewni się, że pacjentowi nie zagraża już niebezpieczeństwo. Ciężkie hipoglikemie przebiegające ze śpiączką, utratą przytomności lub innymi zaburzeniami neurologicznymi zdarzają się rzadko, lecz są stanami zagrażającymi życiu wymagającymi natychmiastowego przyjęcia pacjenta do szpitala. W przypadku rozpoznania śpiączki hipoglikemicznej lub jej podejrzenia, należy pacjentowi jak najszybciej podać dożylnie stężony (50%) roztwór glukozy. Następnie należy podłączyć dożylny wlew bardziej rozcieńzonego (10%) roztworu glukozy z taką szybkością, by stężenie glukozy we krwi utrzymywało się powyżej 100 mg/dl. Pacjentów należy uważnie obserwować przynajmniej przez 48 godzin, gdyż po początkowym okresie poprawy klinicznej może dojść do nawrotu hipoglikemii. Klirens glipizydu w osoczu może ulegać wydłużeniu u pacjentów z chorobami wątroby. Z uwagi na silne wiązanie się glipizydu z białkami osocza, mało skuteczne wydaje się zastosowanie dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne sulfonilomocznika, kod ATC: A 10B B07.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Glibenese GITS szybko zmniejsza stężenie glukozy w osoczu przez pobudzanie uwalniania insuliny z trzustki. Działanie to zależy od istnienia w wyspach trzustkowych czynnych komórek beta. Duże znaczenie ma stymulacja wydzielania insuliny przez glipizyd w odpowiedzi na spożycie posiłku. Insulinotropowa odpowiedź na spożycie posiłku ulega u pacjentów z cukrzycą nasileniu po podaniu produktu Glibenese GITS. Poposiłkowe wydzielanie insuliny i poziom peptydu C pozostają zwiększone co najmniej po 6 miesiącach leczenia. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) i stężenia glukozy we krwi na czczo były podobne u pacjentów młodszych i w wieku podeszłym.

Inne działania

W jednym z badań wykazano, że produkt Glibenese GITS u pacjentów z cukrzycą typu 2. skutecznie kontrolował glikemię, jednocześnie nie działając niekorzystnie na stężenia lipidów we krwi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie glipizydu w osoczu 2 do 3 godzin po podaniu produktu Glibenese GITS stopniowo zwiększa się, osiągając maksymalne wartości po 6 do 12 godzinach. Następnie podczas podawania produktu Glibenese GITS raz na dobę stężenie leku jest skuteczne przez 24 godziny. Różnice między najwyższym a najniższym stężeniem glipizydu są mniejsze, niż podczas stosowania glipizydu o natychmiastowym uwalnianiu dwa razy na dobę. Średnia względna dostępność biologiczna glipizydu badana w grupie 21 mężczyzn z cukrzycą typu 2, po podaniu 20 mg produktu Glibenese GITS w porównaniu do glipizydu o natychmiastowym uwalnianiu (10 mg podawane dwa razy na dobę) wynosiła w stanie równowagi $81 \pm 22\%$. Stan równowagi stężenia produktu w osoczu występował co najmniej po 5 dniach stosowania produktu Glibenese GITS.

W przypadku pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej czas ten wydłużał się o 1 do 2 dni. Nie obserwowano kumulacji produktu w organizmie podczas długotrwałego podawania pacjentom z cukrzycą typu 2. Podanie produktu Glibenese GITS jednocześnie z posiłkiem nie wpływało na 2-3-godzinny okres opóźnienia wchłaniania leku.

W badaniu wpływu posiłku na wchłanianie glipizydu, po podaniu pojedynczej dawki produktu Glibenese GITS bezpośrednio przed śniadaniem bogatym w tłuszcze, obserwowano 40% wzrost średniej wartości C_{max} glipizydu (co było statystycznie istotne). Wpływ na wartość AUC nie był statystycznie istotny. Nie stwierdzono różnic w stężeniu glukozy po posiłku i na czczo. Znaczne skrócenie czasu zalegania tabletki o przedłużonym uwalnianiu w przewodzie pokarmowym (np. w zespole krótkiego jelita) może wpływać na farmakokinetykę leku i powodować zmniejszenie jego stężenia w osoczu. W badaniach wielokrotnego podawania leku przeprowadzonych u 26 mężczyzn z cukrzycą typu 2, stwierdzono liniową zależność parametrów farmakokinetycznych produktu Glibenese GITS w dawkach od 5 mg do 60 mg (tzn. stężenie glipizydu w osoczu zwiększało się proporcjonalnie do dawki). W badaniach po jednorazowym podaniu produktu przeprowadzonych u 24 zdrowych osób stwierdzono równoważność biologiczną czterech 5-miligramowych, dwóch 10-miligramowych i jednej 20-miligramowej tabletki produktu Glibenese GITS. Glipizyd jest metabolizowany głównie w wątrobie: mniej niż 10% podanej dawki wydalane jest z moczem i z kałem w postaci niezmienionej; około 90% podanej dawki produktu wydalane jest w postaci produktów biotransformacji z moczem (80%) i z kałem (10%). Glipizyd wiąże się w 98% do 99% z białkami osocza, głównie z albuminami. W badaniu z zastosowaniem placebo przeprowadzonym według schematu „cross-over” w grupie zdrowych ochotników glipizyd nie wykazywał działania antydiuretycznego, a nawet powodował niewielkie zwiększenie klirensu wolnej wody.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych ostra toksyczność glipizydu po podaniu doustnym była bardzo niska u wszystkich badanych gatunków (LD_{50} większa od 4 g/kg mc.).

Badania ostrej toksyczności produktu nie wykazały swoistej wrażliwości.

W przeprowadzonych na psach i szczurach badaniach przewlekłej toksyczności produktu nie stwierdzono działań toksycznych po dawkach do 8 mg/kg mc.

W trwającym 20 miesięcy badaniu przeprowadzonym na szczurach i 18-miesięcznym badaniu przeprowadzonym na myszach, którym podawano produkt w dawkach do 75 przekraczających najwyższe dawki zalecane dla ludzi, nie stwierdzono działania rakotwórczego produktu.

Wszystkie badania mutagenności przeprowadzone na bakteriach oraz metodami *in vivo* dały wynik ujemny. Badania na szczurach obu płci, którym podawano produkt w dawkach do 75 razy przekraczających dawki stosowane u ludzi nie wykazały wpływu na zdolności rozrodcze.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polietylenowy tlenek, hypromeloza, żelaza tlenek czerwony, magnezu stearynian,
warstwa osmotyczna: polietylenowy tlenek, sodu chlorek, hypromeloza, żelaza tlenek czerwony,
magnezu stearynian

blona powlekająca: celulozy octan, glikol polietylenowy

otoczka zewnętrzna: Opadry White, czarny tusz (S-1-17823)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki polietylenowe z zakrętką z tworzywa sztucznego zawierające 30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, umieszczone w tekturowych pudełkach.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7927

7928

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 sierpnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.04.2021