

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לצרכן**

**תאריך: 27.11.13**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום: Gluco-rite Tablets, Reg. No.13227.27134**

**שם בעל הרישום: פריגו ישראל פרמצבטיקה בע"מ**

**טופס זה מיועד לפרוט החמרות בלבד !**

החמרות המבוקשות		
טקסט נוכחי	טקסט חדש	פרק בעלון
<p>אל תשתמשי בתרופה כאשר הינך בהריון. אין להשתמש אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה ובמצבים הבאים: סוכרת נעורים, אי-ספיקה חמורה של הכליה או הכבד, זיהומים ומצבים אחרים המלווים בחום גבוה (לקדוח מחום), ניתוחים, טראומה חמורה, נמק, חוסר הכרה כתוצאה מירידה דרסטית ברמת הסוכר בדם.</p>	<p><b>הנך רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל, לאחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה או אם הייתה לך בעבר תגובה אלרגית לגליפיזיד או לתרופה דומה אחרת לטיפול בסוכרת.</b></p> <p>יש לך סוכרת נעורים (סוכרת מסוג 1 אשר ככל הנראה החלה בילדותך והינה סוכרת התלויה באינסולין).</p> <p><b>הינך סובל מחמצת סוכרתית (diabetic ketoacidosis).</b></p> <p>הנך סובל מאירועים של חוסר הכרה (יתכן ואתה סובל מתרדמת סוכרתית).</p> <p>הינך סובל מבעיות בכליות או בכבד.</p> <p>הינך בהיריון, מתכננת להרות או מיניקה.</p> <p><b>הנך נוטל כעת מיקונאזול לטיפול בזיהומים פטרייתיים.</b></p>	<p><b>אין להשתמש בתכשיר אם:</b></p>
<p>אם הינך מיניקה.</p> <p>אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הלב ו/או כלי דם, הכבד, הכליה/מערכת השתן, בלוטת התריס (תירואיד), מערכת הדם (כגון חוסר דם, מיעוט תאי דם לבנים וכו'), מערכת הורמונלית (כגון: יותרת המוח ויותרת הכליה), כוויות קשות, אם הינך עומד/ת לפני ניתוח, אם ידועה לך רגישות ללקטוז.</p> <p><b>אזהרות:</b> בתקופת הטיפול בתרופה זו יש לערוך בדיקות דם ושתן. אם הינך רגיש/ה למזון כלשהו או לתרופה כלשהי, עליך להודיע על-כך לרופא לפני נטילת התרופה.</p>	<p>נאמר לך כי יש לך בעיה בבלוטת יותרת הכליה או בבלוטת יותרת המוח.</p> <p>הנך עומד לעבור ניתוח רציני או אם אתה <b>מפתח חום או זיהום חמור.</b> (ראה בסעיף 3 "אם אתה עומד לעבור ניתוח" למידע נוסף).</p> <p><b>הנך סובל מחסר ב-G6PD (מחלה שגורמת להרס חריג של תאי הדם האדומים שלך).</b> עליך לבדוק באופן סדיר את הגלוקוז בדמך ובשתן שלך. אם תוצאות הבדיקות הן מחוץ לגבולות המומלצים על-ידי הרופא שלך עליך ליצור עמו קשר באופן מיידי.</p>	<p><b>לפני הטיפול בתכשיר, ספר לרופא אם:</b></p>

<p><b>אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם, תוספי תזונה ותכשירים צמחיים, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:</b></p>	<p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות, במיוחד לגבי תרופות מהקבוצות הבאות:</p>	<p><b>תגובות בין תרופתיות:</b></p>
<p><b>התרופות הבאות עלולות להוריד את רמות הסוכר בדמך יתר על המידה, כאשר הן ניתנות יחד עם גלוקו-רייט:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• אספירין וסליצילטים אחרים,</li> <li>• תרופות נגד קרישת דם מסוג קומדין,</li> <li>• תרופות נגד דיכאון מסוג חוסמי MAO,</li> <li>• גלולות למניעת הריון,</li> <li>• קורטיקוסטרואידים,</li> <li>• סולפונאמידים,</li> <li>• פנילבוטזון,</li> <li>• משתנים מסוג תיאזידים,</li> <li>• תרופות מסוג חוסמי ביטא,</li> <li>• אלכוהול,</li> <li>• כלוראמפניקול,</li> <li>• מיקונזול,</li> <li>• קטוקונזול.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• מיקונאזול, פלוקונאזול או ווריקונאזול (משמשות לטיפול בזיהומים פטרייתיים)</li> <li>• נוגדי דלקת לא סטרואידאליים (NSAIDs) (משמשים לטיפול בכאבי שרירים ומפרקים, לדוגמא, פנילבוטאזון)</li> <li>• אספירין או תרופות דמויות אספירין הידועות כסליצילאטים (בדרך כלל משמשות כמשככי כאבים)</li> <li>• חוסמי בטא (משמשים לטיפול בלחץ דם גבוה ובבעיות לב מסוימות, לדוגמא, פרופראנולול)</li> <li>• מעכבי (angiotensin ACE converting enzyme) (משמשים לטיפול בלחץ דם גבוה, לדוגמא, קאפטופריל)</li> <li>• סימטידין (משמש לטיפול בכיבים של הקיבה והתריסריון ובהפרעות עיכול אחרות)</li> <li>• סולפונאמידים או כלוראמפניקול (משמשים לטיפול בזיהומים חיידקיים)</li> <li>• מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAO) (משמשים לטיפול בדיכאון)</li> <li>• פרובנצייד (תרופה המשמשת לטיפול בשגדון [gout])</li> <li>• נוגדי קרישה מסוג קומארינים (משמשים לטיפול בקרישי דם, לדוגמא, וורפרין)</li> <li>• פיבראטים (משמשים לטיפול בכולסטרול גבוה, לדוגמא, קלופיבראט)</li> </ul>		
<p><b>התרופות הבאות עלולות להעלות את רמות הסוכר בדמך יתר על המידה, כאשר הן ניתנות יחד עם גלוקו-רייט:</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• דאנאזול (טיפול הורמונלי)</li> <li>• תרופות הרגעה מסוג פנותיאזינים (משמשות לטיפול במצבים פסיכיאטרים, לדוגמא, כלורפרומאזין, תיורידאזין)</li> <li>• קורטיקוסטרואידים (משמשים לטיפול בבעיות דלקתיות, לדוגמא, פרדניזולון)</li> <li>• חומרים סימפתומימטיים, כגון תרופות לטיפול בגודש באף ומרחיבי סימפונות המשמשים לטיפול באסתמה (לדוגמא, סאלבוטאמול, איזופרנלין)</li> </ul>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• חומרים הורמונליים, כולל תכשירים למניעת היריון במתן דרך הפה (גלולות) וטיפול הורמונלי חלופי (HRT)</li> <li>• תיאזידים או משתנים אחרים (לדוגמא, בנדרופלומתיאזיד)</li> <li>• תכשירים לבלוטת התריס (משמשים לטיפול בחולים עם רמות ייצור נמוכות של הורמוני בלוטת התריס)</li> <li>• פניטואין (משמש לטיפול באפילפסיה)</li> <li>• חומצה ניקוטינית (נמצאת בתוספי ויטמינים ומשמשת להורדת רמות כולסטרול ושומנים אחרים)</li> <li>• חוסמי תעלות סידן (משמשים לטיפול בתעוקת חזה ובלחץ דם גבוה, לדוגמא, ניפדיפין או ווראפאמיל)</li> <li>• איזוניאזיד (משמש לטיפול בשחפת)</li> <li>• תכשירים המכילים colesevelam. יש ליטול גלוקו-רייט לפחות 4 שעות לפני נטילת תכשירי colesevelam על מנת להבטיח ש- colesevelam אינו פוגע בספיגה של גלוקו-רייט</li> </ul>		
<p>היות ומזון עלול לעכב את ספיגת התרופה, יש ליטול כל מנה 30 דקות לפני האכילה. נסה להימנע מאלכוהול. משקאות אלכוהוליים (יין, בירה, ליקרים) יכולים להגביר עוד יותר את הירידה ברמות הסוכר בדם ועלולים לגרום לאבדן הכרה (תרדמת היפוגליקמית).</p>		<p><b>שימוש בתרופה ומזון:</b></p>
<p>גלוקו-רייט לא אמור להשפיע על יכולתך לנהוג או להשתמש במכוונות. יחד עם זאת, עליך לנקוט זהירות כאשר רק התחלת ליטול תרופה זו או אם אינך משתמש בה באופן קבוע. עליך להיות עירני לתסמינים של רמות סוכר נמוכות בדם (היפוגליקמיה). אלו מאופיינות בבלבול, חולשה, הזעה, סחרחורת, נמנום, כאב ראש, רעד והפרעות בראייה. אם אתה חש בהשפעה, אל תנהג או תפעיל מכוונות.</p>		<p><b>נהיגה ושימוש במכוונות:</b></p>
<p>תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח. יש ליטול גלוקו-רייט אך ורק דרך הפה. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד. המינון שלך יותאם לך אינדיבידואלית בהתאם למצבך הרפואי. מטופלים מסוימים, שמצבם נשלט בדרך כלל רק באמצעות תזונה, ייתכן שיזדקקו לגלוקו-רייט לזמן קצר בלבד. אין לעבור על המנה המומלצת</p>	<p>אופן השימוש:  אין ללעוס! יש לבלוע את התרופה עם מעט מים. יש ליטול את התרופה חצי שעה לפני הארוחות. ניתן לחצות את הטבליות אך אין לכתוש אותן.  מינון:  מינון לפי הוראות הרופא בלבד.</p>	<p><b>אופן השימוש בתכשיר:</b></p>

<p><b>אם אתה עומד לעבור ניתוח</b>  <b>אם אתה עומד לעבור ניתוח רציני או אם סבלת</b>  <b>לאחרונה ממחלה או זיהום קשים ייתכן כי מצב</b>  <b>הסוכרת יצא מאיזון. בזמנים כאלו ייתכן ויהיה</b>  <b>צורך להפסיק את השימוש בגלוקו-רייט באופן</b>  <b>זמני, וליטול אינסולין.</b></p> <p><b>יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.</b>  <b>אין להפסיק ליטול את הטבליות או לווסת את</b>  <b>המינון שלך מבלי להיוועץ ברופא. הפסקת</b>  <b>התרופה עלולה להחמיר את הסוכרת שלך.</b></p>	<p>מינון מקובל בהעדר הוראה אחרת מרופא:  חולים המטופלים לראשונה בתכשיר נגד  סוכרת:  1-½ כדור ליום, במנה בודדת לפני ארוחות  הבוקר או במנות מחולקות לפני הארוחות.</p> <p>חולים שטופלו בתכשיר אחר (בכדורים) נגד  סוכרת והועברו לגלוקו-רייט:  מנה התחלתית של כדור ליום, במנה  בודדת או בשתי מנות מחולקות (בוקר  וערב לפני הארוחות). בהמשך, המינון  יותאם אינדיבידואלית לכל חולה וחולה  בהתאם לבדיקות תקופתיות של רמות  הסוכר בדם ובשתן.</p> <p>כיצד תוכל/י לסייע להצלחת הטיפול?  עליך להשלים את הטיפול שהומלץ על-ידי  הרופא.  על החולה להקפיד על מילוי ההנחיות  שניתנו לו/ה בקשר לתזונה נכונה ואכילת  הארוחות בזמנים קבועים (מאמצי יתר  מחייבים תזונה מיוחדת).</p>	
<p><b>אם נטלת בטעות מינון גלוקו-רייט גבוה יותר</b>  <b>מהנדרש</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד  מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון  של בית חולים והבא ארזית התרופה איתך.</li> <li>אם אתה סובל מחולשה, בלבול, נמנום,  כאב ראש, סחרחורת, הזעה או רעד  והפרעות בראייה, אלו עלולים להיות  תסמינים של סוכר נמוך בדם. עליך לאכול  או לשתות משהו סוכרי.</li> <li>אם אתה סובל מהתקפי עוויתות או  במקרים של אבדן הכרה, מישוהו צריך להשיג  עזרה רפואית דחופה עבורך.</li> </ul>		<p><b>מינון יתר:</b></p>
<p><b>אם שכחת ליטול גלוקו-רייט</b>  אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הדרוש, חשוב  שתיטול את התרופה שלך מיד כשנזכרת או  כשאתה מרגיש חולשה, אחרת רמת הסוכר  בדמך תיעשה גבוהה מדי ואתה עלול להיכנס  לתרדמת (או לאבד הכרה). <b>אין ליטול מנה</b>  <b>כפולה בכדי לפצות על מנה שנשכחה.</b></p>	<p>אין לעבור על המנה המומלצת.  יש להשתמש בתרופה בזמנים קצובים כפי  שנקבע על-ידי הרופא המטפל.  אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן קצוב יש  ליטול מנה מיד כשנזכרת; אך בשום אופן  אין ליטול שתי מנות ביחד!</p>	<p><b>פספוס מנה:</b></p>
<p>כמו בכל תרופה, השימוש בגלוקו-רייט משאף  עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק  מהמשתמשים. רובן זמניות וחולפות עם  הפחתת המינון או בהפסקת הטיפול. <b>אל תיבהל</b>  <b>למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא</b>  <b>תסבול מאף אחת מהן.</b> אין להפסיק ליטול את  הטבליות או לווסת את המינון שלך מבלי לגשת  לרופא שלך.</p> <p><b>פנה מיד לרופא אם אתה חווה אחד מהתסמינים</b>  <b>הבאים לאחר נטילת תרופה זו. למרות שהם</b>  <b>נדירים ביותר, תסמינים אלו יכולים להיות</b>  <b>חמורים.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>תגובה אלרגית כגון צפצופים פתאומיים</li> </ul>	<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן  השימוש בה עלולות להופיע השפעות  לוואי כגון:  סחרחורת,  פריחה וגירוד,  הקאה,  כאבי בטן,  חוסר תיאבון,  כאבי ראש,  עלולה להופיע היפוגליקמיה.</p> <p>תופעות אלו חולפות בדרך כלל תוך זמן</p>	<p><b>תופעות לוואי:</b></p>

<p>בנשימה, קשיי נשימה, התנפחות העפעפיים, הפנים או השפתיים, פריחה או גרד (במיוחד המופיעים על כל הגוף). תגובות אלרגיות (כולל, לעיתים נדירות מאוד, מוות) דווחו עם תרופות הדומות לגלוק-רייט.</p> <p><b>תופעות לוואי נוספות שעלולות להתרחש הן:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>השפעות על הקיבה והמעיים:</b> הרגשת חולי (בחילה), שלשול, עצירות וכאב בטן (gastralgia).</li> <li>• <b>השפעות על העור:</b> אדמומיות (אריתמה), גרד, פריחה (אדומה, גבשושית, או דמוית חצבת), אקזמה, רגישות לאור.</li> <li>• <b>השפעות על הבריאות הנפשית:</b> בלבול.</li> <li>• <b>השפעות על מערכת העצבים:</b> סחרחורת, נמנום, כאב ראש ורעד.</li> <li>• <b>השפעות על העיניים:</b> הפרעות בראייה.</li> <li>• <b>השפעות על הכבד:</b> דלקת של הכבד, צהבת (הצהבה של העור והעיניים, גרד ושתן כהה) ובעיות כבד אחרות.</li> <li>• <b>השפעות על מערכת הדם והלימפה:</b> הפרעה בספירת דם, למשל ירידה במספר תאי הדם הלבנים או תאי הדם האדומים או טסיות הדם; חסר בתאי דם מיוחדים (אגרנולוציטוזיס).</li> <li>• <b>השפעות על התזונה והמטבוליזם:</b> היפוגליקמיה (רמה נמוכה של סוכר בדם). ללא טיפול, היפוגליקמיה עלולה להוביל להזיות (דליריום) ותרדמת, וירידה בנתרן בדם (היפונטרמיה).</li> </ul> <p>אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה, או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.</p>	<p>קצר לאחר תקופת ההסתגלות לתכשיר.</p> <p>תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת:</p> <p>חוסר דם, מיעוט תאי דם לבנים וכו' (נדיר): הפסק/י את הטיפול ופנה/י לרופא.</p> <p>בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית, עליך להתייעץ עם הרופא מיד.</p>	
---	---	--

**הודעה על החמרה (מידע בטיחות) בעלון לרופא**

**תאריך: 27.11.13**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום : Gluco-rite Tablets, Reg. No.13227.27134**

**שם בעל הרישום : פריגו ישראל פרמצבטיקה בע"מ**

**טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד !**

ההחמרות המבוקשות		
טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p><i>Route of administration</i> Oral</p> <p>As for any hypoglycaemic agent, dosage must be adapted for each individual case.</p> <p>Short term administration of glipizide may be sufficient during periods of transient loss of control in patients usually controlled well on diet.</p> <p>In general, glipizide should be given shortly before a meal to achieve the greatest reduction in post-prandial hyperglycaemia.</p> <p><u>Initial Dose</u></p> <p>The recommended starting dose is 5 mg, given before breakfast or the midday meal. Mild diabetics, geriatric patients or those with liver disease may be started on 2.5 mg.</p> <p><u>Titration</u></p> <p>Dosage adjustments should ordinarily be in increments of 2.5 to 5 mg, as determined by blood glucose response. At least several days should elapse between titration steps. The maximum recommended single dose is 15 mg. If this is not sufficient, splitting the daily dosage may prove effective. Doses above 15 mg should ordinarily be divided.</p> <p><u>Maintenance</u></p> <p>Some patients may be effectively</p>	<p>There is no fixed dosage regimen for the management of diabetes mellitus with Gluco-Rite; in general, it should be given approximately 30 minutes before a meal to achieve the greatest reduction in postprandial hyperglycemia.</p> <p><b>Initial Dose:</b> The recommended starting dose is 5 mg before breakfast. Geriatric patients or those with liver disease may be started on 2.5 mg. Dosage adjustments should ordinarily be in increments of 2.5 - 5 mg, as determined by blood glucose response. At least several days should elapse between titration steps.</p> <p><b>Maximum Dose:</b> The maximum recommended total daily dose is 40 mg.</p> <p><b>Maintenance:</b> Some patients may be effectively controlled on a once-a-day regimen, while others show better response with divided dosing. Total daily doses above 15 mg should ordinarily be divided.</p> <p><i>Patients changing from other oral antidiabetics:</i> The recommended starting dose is 5 mg daily taken</p>	<p><b>Posology and Method of Administration</b></p>

<p>controlled on a once-a-day regimen. Total daily dosage above 15 mg should ordinarily be divided.</p> <p>The maximum recommended daily dosage is 20 mg.</p> <p><u>Use in Children</u></p> <p>Safety and effectiveness in children have not been established.</p> <p><u>Use in Elderly and in High Risk Patients</u></p> <p>In elderly patients, debilitated or malnourished patients and patients with an impaired renal or hepatic function, the initial and maintenance dosing should be conservative to avoid hypoglycaemic reactions (see Initial Dose and Special Warnings and Special Precautions for Use sections).</p> <p><u>Patients Receiving Other Oral Hypoglycaemic Agents</u></p> <p>As with other sulphonylurea class hypoglycaemics, no transition period is necessary when transferring patients to glipizide. Patients should be observed carefully (1-2 weeks) for hypoglycaemia when being transferred from longer half-life sulphonylureas (e.g. chlorpropamide) to glipizide due to potential overlapping of drug effect.</p>	<p>as a single dose or in two divided doses.</p> <p><i>Patients treated with insulin:</i> In some cases, daily insulin requirements can be cut down when Gluco-Rite is added to the regimen; however, during the first period of treatment, the patient's blood sugar should be frequently checked.</p> <p>Concomitant food intake may delay absorption and administration should therefore be 30 minutes before a main meal: therapeutic effects are usually seen within 30 minutes and peak at about 60 minutes. Glipizide is rapidly metabolised and excreted mainly in the urine and therefore it is unlikely that delayed hypoglycaemic episodes will occur.</p> <p>When administered in divided daily doses glipizide can be considered as having a physiological action as its peak effect coincides with post-prandial peak blood-sugar levels.</p>	
<p>Glipizide is contraindicated in patients with:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypersensitivity to glipizide, other sulphonylureas or sulphonamides, or any excipients in the tablets;</li> <li>2. Insulin-dependent diabetes, diabetic ketoacidosis, diabetic coma;</li> <li>3. Severe renal or hepatic insufficiency;</li> <li>4. Patients treated with miconazole (see 4.5 Interactions);</li> <li>5. Pregnancy and lactation</li> </ol>	<p>Gluco-Rite is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the drug or with diabetic ketoacidosis with or without coma, which should be treated with insulin.</p>	<p><b>Contraindications</b></p>

<p><b>G6PD-deficiency: Since glipizide belongs to the class of sulfonylurea agents, caution should be used in patients with G6PD-deficiency. Treatment of patients with G6PD-deficiency with sulfonylurea agents can lead to haemolytic anaemia and a non-sulfonylurea alternative should be considered.</b></p> <p><u>Hypoglycaemia</u></p> <p>All sulphonylurea drugs are capable of producing severe hypoglycaemia. Renal or hepatic insufficiency may cause elevated blood levels of glipizide and the latter may also diminish gluconeogenic capacity, both of which increase the risk of serious hypoglycaemic reactions. Elderly, debilitated or malnourished patients and those with adrenal or pituitary insufficiency are particularly susceptible to the hypoglycaemic action of glucose-lowering drugs.</p> <p>Hypoglycaemia may be difficult to recognise in the elderly, and in people who are taking beta-adrenergic blocking drugs (see interactions). Hypoglycaemia is more likely to occur when caloric- intake is deficient, after severe or prolonged exercise, when alcohol is ingested, or when more than one glucose-lowering drug is used.</p> <p>Loss of control of blood glucose</p> <p>When a patient stabilised on a diabetic regimen is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a loss of control may occur. At such times, it may be necessary to discontinue glipizide and administer insulin.</p> <p>The effectiveness of any oral hypoglycaemic drug, including glipizide, in lowering blood glucose to a desired level decreases in many patients over a period of time, which may be due to progression of the severity of diabetes or to diminished responsiveness to the drug. This</p>	<p><b>Warnings</b></p> <p>Oral hypoglycaemic agents belonging to the sulfonylureas category should only be used in patients with maturity-onset, symptomatic diabetes mellitus, not ketogenic, not manageable by dietary measures alone, and not requiring insulin treatment. Should hypoglycaemia occur, administer carbohydrates (sugar); in more serious cases in which, very rarely, may lead to the loss of consciousness, a slow i.v. infusion of glucose solution should be administered. In patients with traumas, after surgery, infectious or febrile diseases, it may be necessary to administer insulin temporarily in order to maintain an adequate metabolic control In patients on sulfonylurea therapy, the possibility of antabuse-like reactions after ingestion of alcohol drinks should be borne in mind.</p> <p><b>Precautions</b></p> <p><b>Renal and Hepatic Disease:</b> The metabolism and excretion of Gluco-Rite may be slowed in patients with impaired renal and/or hepatic function. If hypoglycemia should occur in such patients, it may be prolonged and appropriate management should be instituted.</p> <p><b>Hypoglycemia:</b> All sulfonylurea drugs are capable of producing severe hypoglycemia. Proper patient selection, dosage, and instructions are important to</p>	<p><b>Special warnings and precautions for use</b></p>
--	---	--



phenomenon is known as secondary failure, to distinguish it from primary failure in which the drug is ineffective in an individual patient when first given.

Adequate adjustment of dose and adherence to diet should be assessed before classifying a patient as a secondary failure.

#### Renal and Hepatic Disease

The pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of glipizide may be affected in patients with impaired renal or hepatic function. If hypoglycaemia should occur in such patients, it may be prolonged and appropriate management should be instituted.

#### Information for Patients

Patients should be informed of the potential risks and advantages of glipizide and of alternative modes of therapy. They should also be informed about the importance of adherence to dietary instructions, of a regular exercise program, and of regular testing of urine and/or blood glucose.

The risks of hypoglycaemia, its symptoms and treatment, and conditions that predispose to its development should be explained to patients and responsible family members. Primary and secondary failure should also be explained.

#### Laboratory Tests

Blood and urine glucose should be monitored periodically. Measurement of glycosylated haemoglobin may be useful.

avoid hypoglycemic episodes.

Renal or hepatic insufficiency may cause elevated blood levels of Gluco-Rite and the latter may also diminish gluconeogenic capacity, both of which increase the risk of serious hypoglycemic reactions. Elderly, debilitated or malnourished patients, and those with adrenal or pituitary insufficiency are particularly susceptible to the hypoglycemic action of glucose-lowering drugs. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly, and in people who are taking beta-adrenergic blocking drugs. Hypoglycemia is more likely to occur when caloric intake is deficient, after severe or prolonged exercise, when alcohol is ingested, or when more than one glucose-lowering drug is used.

#### **Loss of Control of Blood Glucose:**

When a patient stabilized on any diabetic regimen is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a loss of control may occur. At such times, it may be necessary to discontinue Gluco-Rite and administer insulin.

The effectiveness of any oral hypoglycemic drug, including Gluco-Rite, in lowering blood glucose to a desired level decreases in many patients over a period of time, which may be due to progression of the severity of the diabetes or to diminished responsiveness to the drug. This phenomenon is known as secondary failure, to distinguish it from primary failure in which the drug is ineffective in an individual

	<p>patient when first given.</p> <p><b>Laboratory Tests:</b> Blood and urine glucose should be monitored periodically. Measurement of glycosylated hemoglobin may be useful.</p>	
<p>The following products are likely to increase the hypoglycaemic effect:</p> <p><b>- Contraindicated combinations</b></p> <p><i>Miconazole</i>: increase in hypoglycaemic effect, possibly leading to symptoms of hypoglycaemia or even coma.</p> <p><b>- Inadvisable combinations</b></p> <p><i>Nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs)</i> e.g. <i>phenylbutazone</i>: increase in hypoglycaemic effect of sulphonylureas (displacement of sulphonylurea binding to plasma proteins and/or decrease in sulphonylurea elimination).</p> <p><i>Alcohol</i>: increase in hypoglycaemic reaction which can lead to hypoglycaemic coma.</p> <p><b>- Combinations requiring precaution</b></p> <p><i>Fluconazole</i>: increase in the half-life of the sulphonylurea, possibly giving rise to symptoms of hypoglycaemia.</p> <p><i>Voriconazole</i>: Although not studied, voriconazole may increase the plasma levels of sulphonylureas, (e.g. tolbutamide, glipizide and glyburide) and therefore cause hypoglycaemia. Careful monitoring of blood glucose is recommended during co-administration.</p> <p><i>Salicylates (acetylsalicylic acid)</i>: increase in hypoglycaemic effect by high doses of acetylsalicylic acid (hypoglycaemic action of the acetylsalicylic acid).</p> <p><i>Beta-blockers</i>: all beta-blockers mask some of the symptoms of hypoglycaemia, i.e. palpitations and tachycardia. Most non cardioselective beta-blockers increase the</p>	<p>The hypoglycemic action of sulphonylureas may be potentiated by certain drugs including nonsteroidal anti-inflammatory agents and other drugs that are highly protein bound, salicylates, sulfonamides, chloramphenicol, probenecid, coumarins, monoamine oxidase inhibitors, and beta-adrenergic blocking agents. <i>In vitro</i> studies indicate that Gluco-Rite binds differently than tolbutamide and does not interact with salicylate or dicumarol. However, caution must be exercised in extrapolating these findings to a clinical situation. Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of control, including the thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs and isoniazid. A potential interaction between oral miconazole and oral hypoglycemic agents leading to severe hypoglycemia has been reported. Whether this interaction also occurs with the intravenous, topical, or vaginal preparations of miconazole is not known.</p>	<p><b>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction</b></p>

incidence and severity of hypoglycaemia.

***Angiotensin converting enzyme inhibitors:*** the use of angiotensin converting enzyme inhibitors may lead to an increased hypoglycaemic effect in diabetic patients treated with sulphonylureas.

***Cimetidine:*** the use of cimetidine may be associated with a reduction in post prandial blood glucose in patients treated with glipizide.

The hypoglycaemic action of sulphonylureas in general may also be potentiated by monoamine oxidase inhibitors and drugs that are highly protein bound, such as sulfonamides, chloramphenicol, probenecid, coumarins and fibrates.

When such drugs are administered to (or withdrawn from) a patient receiving glipizide, the patient should be observed closely for hypoglycaemia (or loss of control).

The following products could lead to hyperglycaemia:

**- Inadvisable combinations**

***Danazol:*** diabetogenic effect of danazol. If it cannot be avoided, warn the patient and step up self monitoring of blood glucose and urine. Possibly adjust the dosage of antidiabetic agent during treatment with danazol and after its discontinuation.

**- Combinations requiring precaution**

***Colesevelam:*** In studies assessing the effect of colesevelam on the pharmacokinetics of glipizide in healthy volunteers, reductions in glipizide AUC and C<sub>max</sub> of 12% and 13%, respectively were observed when colesevelam was coadministered with glipizide. When glipizide was administered 4 hours prior to colesevelam, there was no significant change in glipizide AUC or C<sub>max</sub>,

-4% and 0%, respectively. Therefore, Gluco-Rite should be administered at least 4 hours prior to colesevelam to ensure that colesevelam does not reduce the absorption of glipizide.

Phenothiazines (e.g. chlorpromazine) at high doses (> 100 mg per day of chlorpromazine): elevation in blood glucose (reduction in insulin release).

Corticosteroids: elevation in blood glucose.

Sympathomimetics (e.g. ritodrine, salbutamol, terbutaline): elevation in blood glucose due to beta-2-adrenoceptor stimulation. Progestogens: diabetogenic effects of high-dose progestogens. Warn the patient and step up self-monitoring of blood glucose and urine. Possibly adjust the dosage of antidiabetic agent during treatment with the neuroleptics, corticoids or progestogen and after discontinuation.

Other drugs that may produce hyperglycaemia and lead to a loss of control include the thiazides and other diuretics, thyroid products, oestrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, calcium channel blocking drugs, and isoniazid.

When such drugs are withdrawn from a patient receiving glipizide, the patient should be observed closely for hypoglycaemia.

Pregnancy

Glipizide is contraindicated in pregnancy.

Glipizide was found to be mildly fetotoxic in rat reproductive studies. No teratogenic effects were found in rat or rabbit studies.

Prolonged severe hypoglycaemia (4 to 10 days) has been reported in neonates born to mothers who were receiving a sulphonylurea drug at the time of delivery.

Because recent information suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher

**Use in Pregnancy**

Gluco-Rite (glipizide) was found to be mildly fetotoxic in rat reproductive studies at all dose levels (5-50 mg/kg). This fetotoxicity has been similarly noted with other sulfonylureas, such as tolbutamide and tolazamide. The effect is perinatal and believed to be directly related to the pharmacologic (hypoglycemic) action of Gluco-Rite. In studies in rats and rabbits no teratogenic effects were

**Pregnancy and lactation**

incidence of congenital abnormalities, many experts recommend that insulin be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible.

#### Lactation

No data are available on secretion into breast milk. Therefore **glipizide is contraindicated in lactation.**

found. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Gluco-Rite should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Because recent information suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital abnormalities, many experts recommend that insulin be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible.

#### **Nonteratogenic Effects:**

Prolonged severe hypoglycemia has been reported in neonates born to mothers who were receiving a sulfonylurea drug at the time of delivery. This has been reported more frequently with the use of agents with prolonged half-lives. Gluco-Rite should be discontinued at least one month before the expected delivery date.

**Nursing Mothers:** Although it is not known whether Gluco-Rite is excreted in human milk, some sulfonylurea drugs are known to be excreted in human milk. Because the potential for hypoglycemia in nursing infants may exist, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. If the drug is discontinued and if diet alone is inadequate for controlling blood glucose, insulin therapy should be

	considered.	
<p>The effect of glipizide on the ability to drive or operate machinery has not been studied. However, there is no evidence to suggest that glipizide may affect these abilities. Patients should be aware of the symptoms of hypoglycaemia and be careful about driving and the use of machinery, especially when optimum stabilisation has not been achieved, for example during the change-over from other medications or during irregular use.</p>		<p><b>Effects on ability to drive and use machines</b></p>
<p>The majority of side effects have been dose related, transient, and have responded to dose reduction or withdrawal of the medication. However, clinical experience thus far has shown that, as with other sulphonylureas, some side effects associated with hypersensitivity may be severe and deaths have been reported in some instances.</p> <p><u>Hypoglycaemia</u></p> <p>See Special Warnings and Special Precautions for Use and Overdose sections.</p> <p><u>Gastrointestinal</u></p> <p>Gastrointestinal complaints include nausea, diarrhoea, constipation and gastralgia. They appear to be dose related and usually disappear on division or reduction of dosage.</p> <p><u>Dermatologic</u></p> <p>Allergic skin reactions including erythema, morbilliform or maculopapular reactions, urticaria, pruritus and eczema have been reported. They frequently disappear with continued therapy. However, if they persist, the drug should be discontinued. As with other sulphonylureas, photosensitivity reactions have been reported.</p> <p><u>Miscellaneous</u></p> <p>Confusion, dizziness, drowsiness,</p>	<p>Although rare, hypoglycaemic episodes may occur during treatment with sulphonylureas, especially in debilitated or elderly subjects, after unusual physical exertion, when food intake is irregular or alcoholic beverages are taken, and when kidney and/or liver function is impaired. Very occasional is the appearance of gastroenteric disturbances (such as nausea or a sense of epigastric fullness), and headache. These disturbances are usually linked to the dosage and normally regress when the dose is reduced, as long as this can be done compatibly with the maintenance of the metabolic balance. Patients treated with sulphonylureas have occasionally complained of transient allergic-type skin reaction, which normally disappear as therapy continues. Very rarely, alterations to the haemopoietic system have been reported, generally reversible.</p>	<p><b>Undesirable effects</b></p>

<p>headache, tremor, and visual disturbances have each been reported in patients treated with glipizide. They are usually transient and do not require discontinuance of therapy; however, they may also be symptoms of hypoglycaemia.</p> <p><u>Laboratory Test</u></p> <p>The pattern of laboratory test abnormalities observed with glipizide is similar to that for other sulphonylureas. Occasional mild to moderate elevations of SGOT, LDH, alkaline phosphatase, BUN and creatinine were noted. The relationship of these abnormalities to glipizide is uncertain, and they have rarely been associated with clinical symptoms.</p> <p><u>Hepatic disorder</u></p> <p>Cholestatic jaundice, impaired hepatic function, and hepatitis have been reported. Discontinue treatment if cholestatic jaundice occurs.</p> <p><u>Haematologic Reactions</u></p> <p>Leucopenia, agranulocytosis, thrombocytopenia, haemolytic anaemia, aplastic anaemia and pancytopenia have been reported.</p> <p><u>Metabolic Reactions</u></p> <p>Hepatic porphyria and porphyria cutanea tarda have been reported. Disulfiram-like reactions have been reported with other sulphonylureas.</p> <p><u>Endocrine Reactions</u></p> <p>Hyponatraemia has been reported.</p>		
<p>There is no well documented experience with glipizide overdose.</p> <p>Overdosage of sulphonylureas including glipizide can produce glycaemia. Mild hypoglycaemic symptoms without loss of consciousness or neurologic findings should be treated actively with oral glucose and adjustments in drug dosage and/or</p>	<p>There is no well documented experience with Gluco-Rite overdose. The acute oral toxicity was extremely low in all species tested (LD50 greater than 4 g/kg).</p> <p>Overdosage of sulfonylureas</p>	<p><b>Overdose</b></p>

<p>meal patterns. Close monitoring should continue until the physician is assured that the patient is out of danger. Severe hypoglycaemic reactions with coma, seizure, or other neurological impairment occur infrequently, but constitute medical emergencies requiring immediate hospitalisation. If hypoglycaemic coma is diagnosed or suspected, the patient should be given a rapid intravenous injection of concentrated (50%) glucose solution. This should be followed by a continuous infusion of a more dilute (10%) glucose solution at a rate that will maintain the blood glucose at a level above 100 mg/dL (5.55 mmol/L). Patients should be closely monitored for a minimum of 48 hours and depending on the status of the patient at this time the physician should decide whether further monitoring is required. Clearance of glipizide from plasma may be prolonged in persons with liver disease. Because of the extensive protein binding of glipizide, dialysis is unlikely to be of benefit.</p>	<p>including Gluco-Rite can produce hypoglycemia. Mild hypoglycemic symptoms without loss of consciousness or neurologic findings should be treated aggressively with oral glucose and adjustments in drug dosage and/or meal patterns. Close monitoring should continue until the physician is assured that the patient is out of danger. Severe hypoglycemic reactions with coma, seizure, or other neurological impairment occur infrequently, but constitute medical emergencies requiring immediate hospitalization. If hypoglycemic coma is diagnosed or suspected, the patient should be given a rapid intravenous injection of concentrated (50%) glucose solution. This should be followed by a continuous infusion of a more dilute (10%) glucose solution at a rate that will maintain the blood glucose at a level above 100 mg/dL. Patients should be closely monitored for a minimum of 24 to 48 hours since hypoglycemia may recur after apparent clinical recovery. Clearance of Gluco-Rite from plasma would be prolonged in persons with liver disease. Because of the extensive protein binding of Gluco-Rite, dialysis is unlikely to be of benefit.</p>	
---	--	--