

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

GLURENORM 30 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 30 mg glikvidona.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena tableta vsebuje 134,60 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, okrogla tableta s poševnimi robovi in logom podjetja na eni ter razdelilno zarezo na drugi strani tablete. Na vsaki strani razdelilne zareze je oznaka 57 C.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri bolnikih srednjih let in starejših bolnikih, kadar sama dieta ne zadošča več za uravnavanje presnove ogljikovih hidratov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Natančno je treba upoštevati zdravnikova navodila o odmerjanju in dieti. Bolnik zdravljenja ne sme prekiniti brez posveta z zdravnikom.

Začetno zdravljenje

Običajni odmerek za začetno zdravljenje je polovica tablete zdravila GLURENORM (15 mg) pri zajtrku. Tablete zdravila GLURENORM mora bolnik jemati na začetku obroka. Bolnik po zaužitju tablete GLURENORM ne sme izpustiti obroka.

Če zdravljenje s polovico tablete ob zajtrku ne zadošča, je treba odmerek po zdravnikovem navodilu postopno povečati. Kadar nista predpisani več kot dve tableti (60 mg), sme bolnik vzeti dnevni odmerek zdravila GLURENORM naenkrat pri zajtrku.

Kadar so potrebni večji dnevni odmerki, je uravnavanje bolezni boljše, če vzame bolnik dnevni odmerek v dveh ali treh manjših odmerkih. V tem primeru mora vzeti največji posamični odmerek zjutraj. Skupni odmerki, ki so večji od 4 tablet (120 mg), običajno ne zagotavljajo dodatnega izboljšanja urejenosti glikemije. Zato so 4 tablete (120 mg) največji priporočeni odmerek.

Prehod z zdravljenja z drugimi peroralnimi antidiabetiki s podobnim načinom delovanja

Začetni odmerek je treba določiti na podlagi bolnikovega trenutnega presnovnega statusa. Pri prehodu z zdravljenja z drugimi antidiabetiki je treba upoštevati, da je učinek 1 tablete zdravila GLURENORM (30 mg) enak učinku približno 1000 mg tolbutamida.

Kombinirano zdravljenje

Kadar monoterapija z zdravilom GLURENORM ne zadošča za zadovoljivo uravnavanje sladkorne bolezni, se priporoča kot dodatno zdravilo metformin.

Posebne populacije

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro

Bolnikom z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi.

Odmerjanje pri bolnikih z jetrno okvaro

Pri večjih odmerkih zdravila GLURENORM od 75 mg/dan je potreben natančen zdravniški nadzor. Bolniki s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3) zdravila Glurenorm ne smejo jemati.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila GLURENORM se pri otrocih in mladostnikih ne priporoča, ker zanje ni podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, druge sulfonilsečnine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila GLURENORM ni dovoljeno uporabljati pri sladkorni bolezni tipa 1, diabetični komi in predkomoznem stanju, sladkorni bolezni z acidozo in ketozo in odstranitvi trebušne slinavke ter med hudimi okužbami, pred operacijami, pri hudi jetrni okvari, akutni intermitentni (jetrni) porfiriji. Zdravila Glurenorm ne smemo dajati med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju sladkorne bolezni je potrebno redno zdravstveno spremljanje bolnika. Previdnost je potrebna zlasti v obdobju prilagajanja odmerka in pri prehodu z zdravljenja z drugim zdravilom (glejte poglavje 4.7).

Čeprav se skozi ledvice izloča le 5 % zdravila GLURENORM in ga zato bolniki z ledvičnimi okvarami na splošno dobro prenašajo, je pri hudi ledvični okvari potreben posebno natančen zdravniški nadzor.

Če se med zdravljenjem pojavijo znaki hipoglikemije kot so vročina, kožni izpuščaji ali navzea se mora bolnik nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Če ženska med zdravljenjem zanosi, mora prenehati jemati zdravilo GLURENORM in se nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki ne more nadomestiti dietnega zdravljenja, ker je pri sladkorni bolezni primarni namen diete nadzorovanje bolnikove telesne mase in je neodvisna od zdravljenja bolezni z zdravili ne glede na to, katero zdravilo zdravnik predpiše. Izpuščanje obrokov hrane ali neupoštevanje zdravnikovih navodil o odmerjanju lahko znatno zniža količino glukoze v krvi, možna pa je tudi izguba zavesti. Če bolnik na primer vzame tableto pred obrokom in ne, ko začne jesti, je učinek zdravila na glukozo v krvi običajno izrazitejši, kar poveča nevarnost hipoglikemije.

Če se pojavijo klinični znaki hipoglikemije, je primeren ukrep takojšnje zaužitje živila, ki vsebuje sladkor. Če se hipoglikemično stanje kljub temu nadaljuje, sta potrebna takojšnje intenzivnejše zdravljenje in spremljanje.

Telesna dejavnost lahko poveča hipoglikemične učinke.

Alkohol ali stres lahko povečata ali zmanjšata učinke sulfonilsečnin na znižanje ravni glukoze v krvi.

Zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze s sulfonilsečninami lahko privede do hemolitične anemije. Ker sodi zdravilo GLURENORM v skupino sulfonilsečnin, ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih s pomanjkanjem glukoze-6-fosfat dehidrogenaze in presoditi o uvedbi alternativnega zdravila.

Posebna previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila GLURENORM in številnih drugih zdravil, zlasti tistih, ki povečajo učinek zdravila GLURENORM na znižanje ravni glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

30 mg tableta vsebuje 134,6 mg laktoze, kar je 538,4 mg laktoze v največjem priporočenem dnevnem odmerku. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila GLURENORM se pri otrocih in mladostnikih ne priporoča, ker zanje ni podatkov o njegovi varnosti in učinkovitosti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za mnoga zdravila je znano, da vplivajo na presnovo glukoze, zato mora zdravnik upoštevati možne medsebojne učinke z drugimi zdravili.

Farmakokinetične in farmakodinamične interakcije zdravil z zdravilom GLURENORM lahko spremenijo njegov učinek na znižanje glukoze v krvi. Sulfonilsečnine se obsežno vežejo na beljakovine v plazmi, zato jih lahko izpodrinejo sočasno uporabljena zdravila, ki se prav tako obsežno vežejo na beljakovine.

Hipoglikemični učinek zdravila GLURENORM se lahko poveča pri sočasni uporabi naslednjih učinkovin:

zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), alopurinol, analgetiki in nesteroidni antiflogistiki, antimikotiki, kloramfenikol, klaritromicin, klofibrat, kumarinski antikoagulant, fluorokinoloni, heparin, zaviralci MAO, sulfinpirazon, sulfonamidi, tetraciklini in triciklični antidepresivi, ciklofosfamid in njegovi derivati, insulin in drugi peroralni antidiabetiki, pri katerih je ali ni povečano tveganje hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, drugi simpatikolitiki (tudi klonidin), rezerpin in gvanetidin lahko povečajo hipoglikemični učinek in hkrati prikrijejo simptome hipoglikemije.

Hipoglikemični učinek zdravila GLURENORM se lahko zmanjša pri sočasni uporabi naslednjih učinkovin:

aminoglutetimid, kortikosteroidi, diazoksid, peroralni kontraceptivi, simpatikomimetiki, rifamicini, tiazidni diuretiki in diuretiki vhodnega kraka Henlejeve zanke, ščitnični hormoni, glukagon, fenotiazini in nikotinska kislina.

Barbiturati, rifampicin in fenitoin lahko zmanjšajo hipoglikemični učinek zdravila GLURENORM prek indukcije jetrnih encimov.

Zmanjšanje ali povečanje hipoglikemičnih učinkov zdravila GLURENORM je opisano za antagoniste histaminskih receptorjev H₂ (cimetidin, ranitidin) in alkohol.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije o glikvidonu pri nosečnicah in doječih ženskah niso na voljo.

Glikvidon v študijah pri živalih ni deloval teratogeno. Toda pri velikih odmerkih so pri kuncih opazili embriotoksično delovanje, ki je povzročilo trajno hipoglikemijo (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se glikvidon ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Pri nosečnicah s sladkorno boleznijo je treba še posebej natančno nadzorovati raven glukoze v plazmi. Pri nosečnicah peroralna antidiabetična zdravila presnove ogljikovih hidratov ne uravnajo zadovoljivo.

Nosečnice ali doječe ženske zdravila GLURENORM ne smejo uporabljati. Če bolnica med zdravljenjem zanosi ali namerava zanositi, je treba zdravilo GLURENORM ukiniti in zdravljenje nadaljevati z insulinom.

Klinične in neklinične študije o vplivu zdravila GLURENORM na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o učinkih na sposobnost za vožnjo in uporabo strojev niso izvajali. Bolnike je treba poučiti, da se med zdravljenjem z zdravilom GLURENORM lahko pojavijo zaspanost, vrtoglavica in motnje očne akomodacije ali drugi klinični znaki hipoglikemije. Zato jim je treba svetovati, naj bodo pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev previdni. Če imajo hipoglikemične učinke, se morajo izogibati dejavnostim, ki so lahko nevarne, na primer vožnji in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj, ki so skupno zajela 3.920 z zdravilom GLURENORM zdravljenih bolnikov, in izkušenj po začetku trženja zdravila GLURENORM so možni naslednji neželeni učinki, med katerimi je najpogostejša hipoglikemija.

Navedba pogostnosti po MedDRA:

zelo pogosti:	≥ 1/10
pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
zelo redki:	< 1/10.000
neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

	Pogosti	Občasni	Redki
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija		zmanjšan tek
<i>Bolezni živčevja</i>		zaspanost, vrtoglavica, glavobol	parestezija
<i>Očesne bolezni</i>		motnje očne akomodacije	
<i>Srčne bolezni</i>			angina pectoris, ekstrasistole
<i>Žilne bolezni</i>			insuficienca srca in ožilja, hipotenzija
<i>Bolezni prebavil</i>		driska, bruhanje,	

		nelagodje v trebuhu, siljenje na bruhanje, zaprtje, suha usta.	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>			holestaza
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		izpuščaj, pruritus	Stevens Johnsonov sindrom, fotosenzibilna reakcija, urtikarija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			bolečina v prsnem košu, utrujenost

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Prevelik odmerek sulfonilsečnin lahko povzroči hipoglikemijo.

Simptomi

Pojavijo se lahko hipoglikemične reakcije (tudi dolgotrajnejše), kot so nezavest, tahikardija, vlažna koža, motorični nemir in hiperrefleksija ter želodčne motnje.

Zdravljenje

Takojšnje peroralno ali intravensko dajanje glukoze. Včasih je treba spremljati raven glukoze v plazmi in po potrebi ponovno dajati glukozo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: peroralni antidiabetiki: sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine

Oznaka ATC: A10BB08

Zdravilo GLURENORM je sulfonilsečnina druge generacije, zdravilo za zmanjšanje količine glukoze v krvi. Ima pankreasne in zunajpankreasne učinke.

Mehanizem delovanja

V trebušni slinavki spodbuja glikvidon sproščanje insulina iz pankreasnih celic beta tako, da poveča z glukozo posredovano sproščanje insulina.

Študije pri živalih kažejo, da zunajpankreasno deluje tako, da zmanjša insulinsko odpornost v jetrih in adipoznem tkivu s povečanjem števila receptorjev za insulin in spodbujanjem postreceptorskega mehanizma, ki ga inducira insulin.

Farmakodinamični učinki

Hipoglikemični učinek se pojavi 60 do 90 minut po peroralnem odmerku in je najmočnejši 2 do 3 ure po zaužitju zdravila in traja približno 8 do 10 ur. Glikvidon velja za sulfonilsečnino s kratkotrajnim delovanjem, zato je primeren za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 s povečanim tveganjem za hipoglikemijo, na primer za starejše in bolnike z ledvično okvaro.

V kliničnem študiju z zdravilom Glurenorm se v obdobju od 18 do 30 mesecev srednja telesna masa bolnikov ni povečala, prejkone se je za 1 do 2 kg zmanjšala. V primerjalni študiji več sulfonilsečnin se telesna masa bolnikov, ki so jemali zdravilo GLURENORM, po enem letu zdravljenja ni značilno spremenila.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Ker se skozi ledvice izloča le neznatna količina glikvidona, lahko zdravilo GLURENORM uporabljajo tudi bolniki z ledvično okvaro ali diabetično nefropatijo.

Podatki o farmakokinetiki kažejo, da se skozi ledvice izloči približno le 5 % presnovkov zdravila GLURENORM. V klinični študiji so zajeli bolnike s sladkorno boleznijo in z ledvično okvaro 1. do 4. stopnje, ki so jih primerjali z bolniki brez ledvične okvare. Ugotavljali so učinke srednjega dnevnega odmerka zdravila GLURENORM 40 do 50 mg na nivo glukoze v krvi, ki so bili v obeh primerjanih skupinah zelo podobni, ne da bi prihajalo do kopičenja ali simptomov hipoglikemije. Zato bolnikom z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagoditi.

Bolniki z jetrno okvaro

Pri manjšem številu bolnikov s sladkorno boleznijo in sočasnimi jetrnimi boleznimi, ki so izpolnjevali merila za zdravljenje s sulfonilsečnino, je bil glikvidon učinkovito in varno zdravilo. Le neaktivni presnovki so se počasneje izločali.

Ker se 95 % vnesenega zdravila GLURENORM presnovi v jetrih in izloči z žolčem, ga ne smejo jemati bolniki s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

V dveh kliničnih študijah, v katerih so sodelovali bolniki s sladkorno boleznijo in jetrno okvaro različnih stopenj (tudi z aktivno jetrno cirozo s portalno hipertenzijo), zdravilo GLURENORM jetrnega delovanja ni dodatno poslabšalo; neželeni učinki so bili maloštevilni, poleg tega niso opazili izrazitih hipoglikemičnih reakcij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Glikvidon se po dajanju enkratnih peroralnih odmerkov po 15 in 30 mg v prebavilih hitro in skoraj povsem absorbira (80 do 95 %). Njegova srednja največja koncentracija v plazmi je 0,65 µg/ml (razpon: 0,12 do 2,14 µg/ml). Srednji čas do največje koncentracije v plazmi je bil 2,25 ure (razpon: 1,25 do 4,75 ure).

Po dvoprostorskem modelu je srednja površina pod krivuljo koncentracije glikvidona v odvisnosti od časa od nič do neskončno ($AUC_{0-\infty}$) 5,1 µg h/ml (razpon: 1,5 do 10,1 µg h/ml). Poročila ne navajajo razlik v plazemskih koncentracijah med bolniki s sladkorno boleznijo in zdravimi osebami.

Porazdelitev

Glikvidon se obsežno veže na beljakovine v plazmi (> 99 %). O prehajanju glikvidona ali njegovih presnovkov skozi krvno-možgansko pregrado ali posteljico ni kliničnih podatkov. Po nekliničnih podatkih glikvidon in njegovi presnovki skozi omenjeni pregradi ne prehajajo. O izločanju glikvidona v materino mleko ni podatkov.

Biotransformacija

Glikvidon se v celoti presnavlja, primarno s hidroksilacijo in demetilacijo v jetrih. Presnovki glikvidona v krvi so v primerjavi z učinkovino farmakološko neaktivni ali pa je njihova farmakološka aktivnost zelo majhna.

Izločanje

Glikvidon se pretežno izloča v žolč v obliki presnovkov in odstrani z blatom. V študijah s 15 mg radioaktivno označene učinkovine (^{14}C) je ostalo po peroralnem dajanju približno 86 % skupne radioaktivnosti v blatu. Ne glede na način dajanja in količino učinkovine se le majhen delež vnesenega odmerka glikvidona izloči skozi ledvice v seč, kjer je prisoten v obliki presnovkov (približno 5 %). Izločanje skozi ledvice je minimalno tudi po ponovljenih odmerkih glikvidona.

Pri dvoprostorskem modelu je srednja, prevladujoča razpolovna doba izločanja ($t_{1/2\alpha}$) glikvidona 1,2 ure (razpon: 0,4 do 3,0 ure), srednja končna razpolovna doba izločanja ($t_{1/2\beta}$) pa je približno 8 ur (razpon: 5,7 do 9,4 ure).

Farmakokinetika in posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki:

Farmakokinetične značilnosti so pri starejših osebah in osebah srednjih let večinoma enake.

Ledvična ali jetrna okvara:

Pri bolnikih z zmanjšanim jetrnim delovanjem ostaja presnavljanje glikvidona neokrnjeno. Glikvidon je varen za bolnike z jetrnimi boleznimi. Ker se večina zdravila izloča z žolčem v blato, pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem ne prihaja do njegovega kopičenja. To pomeni, da ga lahko varno jemljejo bolniki s povečanim tveganjem za kronično nefropatijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije o toksičnosti enkratnih in ponovljenih odmerkov kažejo na zelo majhno toksičnost glikvidona. Peroralne LD_{50} so bile > 10 g/kg pri miših, podganah, kuncih in psih. Po intravenskem dajanju so bile vrednosti LD_{50} pri podganah 144 do 180 mg/kg. V študijah toksičnosti ponovljenih peroralnih odmerkov pri podganah do 200 mg/kg na dan (vmešavanje v hrano, 18 mesecev) in 1000 mg/kg na dan (s sondo, 6 mesecev) ni bilo pomembnejših neželenih učinkov. Tudi pri psih, ki so jim 18 mesecev dajali peroralne odmerke do 20 mg/kg na dan, niso odkrili pomembnejših neželenih učinkov.

V študijah *in vitro* ter *in vivo* o genotoksičnosti glikvidona (Amesov test, mikrojedrni preskus s kostnim mozgom pri podganah, s kostnim mozgom kitajskih hrčkov in preskus s spermatogoniji) so pokazale, da ni imel mutagenih niti klastogenih učinkov. Tudi preskusi v študijah o karcinogenosti pri miših in podganah so bili negativni.

Glikvidon pri podganah in kuncih ni imel teratogenih učinkov. Pri kuncih so po dajanju odmerkov po ≥ 50 mg/kg na dan opazili povečano resorpcijo, ki so jo pripisali stalni hipoglikemiji brejih samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.
Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 60 tabletami (6 x 10 tablet v pretisnem omotu iz belega polivinilklorida (PVC) zaprtega z aluminijasto folijo).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00710/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve: 17.7.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 13.08.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 11. 2021