

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Glurenorm 30 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 30 mg glikvidona.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 tableta sadrži 134,6 mg laktoza hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Tablete su bijele, plosnate, okruglog oblika, s urezom te imaju izbočenu oznaku (s jedne strane kod 57C, a s druge strane simbol tvrtke Boehringer Ingelheim).
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje dijabetes melitusa tipa 2 kod bolesnika srednje dobi kao i starijih bolesnika kada za postizanje zadovoljavajućeg metabolizma ugljikohidrata više nisu dostatne samo dijetetske mjere.

4.2. Doziranje i način primjene

Obično se preporučuje sljedeći režim:

Bolesnikovo prilagođavanje na Glurenorm provodi isključivo liječnik uz istovremenu optimizaciju prehrane. Doziranje prati rezultate laboratorijske kontrole (šećer u krvi i urinu). Preporučuje se početi liječenje najnižom mogućom dozom, osobito za bolesnike sklone hipoglikemiji ili osobe s tjelesnom težinom ispod 50 kg.

Doziranje

Odrasli:

Početno liječenje

Liječenje Glurenormom obično počinje s ½ tablete (15 mg) uz doručak. Glurenorm tablete se uzimaju na početku obroka. Nakon unosa Glurenorm tablete, ne smije se preskočiti obrok.

Ako se liječenje s ½ tablete uz doručak pokaže neodgovarajućim, doza se postupno povisuje za ½ tablete. Dnevne doze do 2 tablete (60 mg) se mogu uzimati u obliku jednostruke doze, po mogućnosti uz prvi obrok u danu.

U slučaju potrebe više dnevne doze, može se postići uravnoteženiji metabolizam s 2- ili 3-kratnim dnevnim doziranjem. U tom slučaju, najviše doziranje se uzima uz prvi obrok u danu.

Ukupne dnevne doze više od 4 tablete (120 mg) obično ne dovode do daljnjeg poboljšanja glikemijske kontrole. Stoga je maksimalna preporučena dnevna doza 4 tablete (120 mg).

Djeca i adolescenti:

Glurenorm se ne preporučuje u primjeni kod djece i adolescenata zbog manjka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

Posebne skupine bolesnika:

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Glurenorm se uglavnom metabolizira putem jetre te se izlučuje putem bilijarnog sustava u fekalijama (vidjeti dio 5.2.). Izlučivanje Glurenorma ukazuje na odsustvo interakcija s funkcijom bubrega. Međutim, dnevne doze više od 50 mg nisu sustavno ispitivane za ovu skupinu bolesnika. Na osnovi dostupnih podataka nije potrebno podešavanje doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Dnevne doze više od 75 mg Glurenorma zahtijevaju pažljivu medicinsku kontrolu. S obzirom da se 95 % primijenjenog Glurenorma metabolizira putem jetre, te izlučuje putem bilijarnog sustava, Glurenorm je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

U dva klinička ispitivanja na ograničenom broju dijabetičara (n = 16 i 70) koji pate od različitih stupnjeva poremećaja jetre (uključujući aktivnu cirozu jetre s portalnom hipertenzijom), Glurenorm (15-90 mg i 33 mg, po istom redosljedu) nije izazvao daljnje pogoršanje funkcije jetre te nisu primijećene izražene hipoglikemijske reakcije.

Prijelaz s drugih oralnih antidijabetika sa sličnim načinom djelovanja

Doziranje se određuje prema bolesnikovom trenutnom stanju kontrole dijabetesa. Kada se vrši prijelaz s drugih antidijabetika, potrebno je napomenuti da je učinak 1 tablete Glurenorma (30 mg) otprilike jednak učinku 1 000 mg tolbutamida. Prijelaz obično počinje s ½ tablete Glurenorma.

Kombinirana primjena

Ako monoterapija Glurenorma ne dovodi do zadovoljavajuće kontrole šećerne bolesti, može se preporučiti samo dodatna primjena metformina.

Način primjene

Glurenorm 30 mg tablete se uzimaju na početku obroka uz malo tekućine.

Trajanje primjene

Glurenorm je indiciran u dugotrajnoj primjeni unutar okvira zbrinjavanja šećera u krvi kod bolesnika s dijabetesom. Podešavanja doze, prekidi u vezi s promjenom liječenja moraju se prilagođavati stanju metabolizma te ih isključivo provodi liječnik.

4.3. Kontraindikacije

Glurenorm je kontraindiciran u sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili derivat sulfonilureje i sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- dijabetes melitus tipa 1 (inzulin-ovisni dijabetes)
- dijabetička koma i pretkoma
- promjene metabolizma uz acidozu ili ketozu
- resekcija pankreasa
- teške infekcije
- prije kirurških zahvata
- teško oštećenje jetre
- akutna intermitentna (hepatička) porifirija

Glurenorm se ne smije koristiti u trudnoći ili za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Liječenje dijabetesa zahtijeva redovitu medicinsku skrb. Potreban je oprez, osobito u fazi titriranja doze ili nakon prijelaza s drugog pripravka.

Iako se samo oko 5 % glikvidona izlučuje putem bubrega, u slučaju prisustva teške bubrežne bolesti, potrebna je osobito pažljiva medicinska kontrola. Bolesnici moraju biti obaviješteni o potrebi trenutnog savjetovanja s liječnikom u slučaju da se znakovi hipoglikemije (kao što su tahikardija, šok, vlažnost kože, hipertermija, motorički nemir i hiperrefleksija) jave tijekom liječenja, jer oni mogu dovesti do fatalnih stanja, poput kome (vidjeti dio 4.9.). U kliničkim ispitivanjima Glurenorma, u kontekstu hipoglikemije, također su primijećeni vrućica, mučnina i osip. Zbog mogućnosti produljene hipoglikemije, može se pratiti privremeno poboljšanje hipoglikemijskog stanja uz pomoć druge hipoglikemijske epizode nakon sljedeće primjene.

Liječenje bolesnika koji pate od deficijencije glukoza-6 fosfat dehidrogenaze lijekovima koji sadrže sulfonilureju može dovesti do hemolitičke anemije. Glurenorm pripada skupini lijekova koji sadrže sulfonilureju; stoga je nužno potreban oprez u njegovoj primjeni kod bolesnika s deficijencijom glukoza-6 fosfat dehidrogenaze te se razmatra odgovarajuća alternativa bez sulfonilureje.

Oralna antidijabetička terapija se ne smije primjenjivati kao zamjenska dijetetička terapija, s obzirom da se u dijabetesu prehrana planira prvenstveno radi kontrole bolesnikove težine te je neovisna od svake medikacije koju liječnik može propisati.

Izostanak obroka ili nepridržavanje liječničkih preporuka za doziranja može značajno smanjiti razinu šećera u krvi te može dovesti do gubitka svijesti, npr. ako se tableta uzme prije obroka umjesto na početku obroka, učinak na glukozu u krvi je obično izraženiji, čime se povećava rizik od hipoglikemije.

Ako dođe do hipoglikemijske reakcije, ona se obično može ovladati uzimanjem hrane koja sadrži šećer. Ako se hipoglikemijsko stanje zadrži, potrebno je trenutno intenzivirano liječenje i praćenje.

Fizički napor može intenzivirati hipoglikemijske učinke.

Alkohol ili stres mogu pojačati ili smanjiti učinak sulfonilureja na snižavanja glukoze u krvi.

Potrebno je primjenjivati poseban oprez u istovremenoj primjeni Glurenorma s mnogim drugim lijekovima, osobito onima koje pojačavaju učinak snižavanja glukoze u krvi Glurenorma (vidjeti dio 4.5.).

Glurenorm 30 mg – tablete sadrže 538 mg laktoze po maksimalnoj preporučenoj dnevnoj dozi (4 tablete). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp-laktaze ili malapsozrcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Poznato je da određeni broj lijekova utječe na metabolizam glukoze, stoga liječnik mora imati u vidu moguće interakcije.

Farmakokinetičke i farmakodinamične interakcije lijekova s Glurenormom mogu promijeniti učinak snižavanja glukoze u krvi. Glikvidon se ekstenzivno veže na proteine plazme te se stoga može dislocirati komedikacijama, također pokazujući visoki stupanj vezanja na proteine.

Istodobna primjena sljedećih tvari može pojačati hipoglikemijski učinak glikvidona: ACE-inhibitori, alopurinol, analgetici i nesteroidni antiflogistici (npr. salicilati, fenilbutazon), antifungici, kloramfenikol, klaritromicin, klofibrat, kumarinski antikoagulansi, fluorokinoloni,

heparin, MAO-inhibitori, sulfinpirazon, sulfonamidi, tetraciklini, triciklički antidepresivi, ciklofosamid i derivati, inzulin i drugi oralni antidijabetici, sa i bez intrinzičnog rizika od hipoglikemije.

Lijekovi koji blokiraju β receptore i drugi simpatolitici (uklj. klonidin), reserpin i gvanetidin. Ove tvari mogu pojačati hipoglikemijski učinak, kao i prikriti simptome hipoglikemije.

Istodobna primjena sljedećih tvari može smanjiti hipoglikemijski učinak glikvidona: aminoglutetimid, kortikosteroidi, diazoksid, oralni kontraceptivi, simpatomimetici, rifamicini, tijazidni diuretici i diuretici Henleove petlje, hormoni štitnjače, glukagon, fenotiazini i nikotinska kiselina. Barbiturati, rifampicin i fenitoin mogu smanjiti hipoglikemijski učinak putem indukcije jetrenih enzima.

Smanjeni ili pojačani hipoglikemijski učinci glikvidona opisani su za antagoniste H₂ receptora (cimetidin, ranitidin) i alkohol.

Pri istovremenoj primjeni s alkoholom, podnošljivost alkohola je smanjena, a metabolizam otežan. Također i zlouporaba laksativa dovodi do otežanog metabolizma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kod trudnica s dijabetesom potrebna je osobita pažljiva i intenzivna kontrola koncentracija glukoze u plazmi. Nije moguća zadovoljavajuća kontrola metabolizma ugljikohidrata oralnim antidijabeticima kod trudnica.

Ne postoje klinički podaci o primjeni glikvidona tijekom razdoblja trudnoće. Stoga se Glurenorm ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica zatrudni ili namjerava zatrudnjeti tijekom liječenja, potrebno je prekinuti primjenu Glurenorma, a liječenje se mora prebaciti na inzulin.

Glikvidon se nije pokazao teratogenim u ispitivanjima na životinjama. Međutim, embriotoksični učinci su primijećeni na kunićima pri visokim dozama, što dovodi do trajne hipoglikemije.

Dojenje

Ne postoje klinički podaci o primjeni glikvidona tijekom razdoblja dojenja. Nije poznato izlučuje li se glikvidon ili njegovi metaboliti u ljudskom mlijeku. Stoga se Glurenorm ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Klinička i neklinička ispitivanja utjecaja Glurenorma na plodnost nisu dostupna.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike je potrebno obavijestiti o mogućnosti pojave somnolencije, omaglice i poremećaja akomodacije, ili drugih kliničkih znakova hipoglikemije tijekom liječenja Glurenormom. U slučaju spomenutih nuspojava, bolesnici moraju izbjegavati potencijalno rizične aktivnosti koje zahtijevaju povećanu pažnju (npr. sudjelovanje u cestovnom prometu, upravljanje strojevima).

4.8. Nuspojave

Na osnovi podataka iz kliničkih ispitivanja i iskustva iz razdoblja nakon stavljanja Glurenorma na tržište, moguće su sljedeće nuspojave, uz hipoglikemiju kao najčešću nuspojavu. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti njihova pojavljivanja prema MedDRA klasifikaciji kako slijedi:

Vrlo često: $\geq 1/10$
Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$
Nije poznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija, leukopenija, agranulocitoza*

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipoglikemija
Rijetko: gubitak apetita
Nije poznato: porast težine

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: glavobolja, omaglica, somnolencija
Rijetko: paraestezija

Poremećaji oka

Manje često: poremećaji akomodacije

Srčani poremećaji

Rijetko: angina pektoris, ekstrasistole

Krvožilni poremećaji

Rijetko: kardiovaskularna insuficijencija, hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: mučnina, povraćanje, konstipacija, proljev, abdominalna neugoda, suhoća usta

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: kolestaza*

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: pruritus, egzantem
Rijetko: urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom*, reakcija fotoosjetljivosti*

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: bol u prsima, umor

* Ove nuspojave nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima Glurenorma, već su spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka na tržište na svjetskoj razini.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Predoziranje

Predoziranje sulfonilurejama može izazvati hipoglikemiju.

Simptomi

Nakon predoziranja očekuje se produljena hipoglikemija, koja vjerojatno izaziva ponavljane epizode,

usprkos uspješnoj terapiji “prve linije”. Bolesnici sa smanjenom sviješću mogu rapidno razviti po život opasan hipoglikemijski šok, koji se karakterizira nesvjesticom, tahikardijom, vlažnom kožom, motoričkim nemirnom i hiperrefleksijom; također se mogu pojaviti poremećaji želuca i alergijske reakcije na koži nakon predoziranja glikvidonom.

Liječenje

U slučaju hipoglikemije: trenutna oralna ili intravenska primjena glukoze. Može biti potrebna kontrola koncentracija glukoze u plazmi i daljnja primjena glukoze.

U slučaju alergijskih reakcija: prekid primjene lijeka i prijelaz na druge oralne antidijabetike ili inzulin.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici), sulfonilureje; ATK oznaka: A10BB08

Glikvidon je druga generacija sulfonilureje, pripravka koji kratkotrajno snižava koncentraciju šećera u krvi.

U gušterači, glikvidon stimulira oslobađanje inzulina iz β stanica gušterače pomoću potencijacije oslobađanja inzulina posredovanog glukozom. Na osnovi ispitivanja na životinjama smatra se da smanjuje otpornost inzulina u jetri i masnom tkivu, na ekstrapankreatičan način, putem povećanja broja inzulinskih receptora te stimulacijom post-receptorskog mehanizma induciranog inzulinom.

Učinak snižavanja šećera u krvi počinje 60 do 90 minuta nakon oralne primjene, postiže svoj maksimum 2 do 3 sata nakon primjene, te traje oko 8 do 10 sati. Stoga se glikvidon može smatrati sulfonilurejom kratkog djelovanja, zbog čega je prikladan za primjenu kod bolesnika s povećanim rizikom od hipoglikemije, npr. starije osobe i bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega.

S obzirom da je eliminacija glikvidona putem bubrega zanemirava, Glurenorm se može primjenjivati kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili dijabetičkom nefropatijom. U ograničenom broju dijabetičara koji su prikladni za primjenu terapije sulfonilurejom, a koji također imaju istovremene bolesti jetre, dokazane su sigurnost i učinkovitost glikvidona. Samo je eliminacija metabolički neaktivnih metabolita bila odgođena.

Međutim, primjena Glurenorma kod teškog oštećenja funkcije jetre je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)

Tijekom kliničkog ispitivanja liječenja Glurenormom, tijekom razdoblja od 8 i 30 mjeseci, prosječna tjelesna težina se nije povećala. U usporednom ispitivanju većeg broja sulfonilureja, bolesnici na terapiji Glurenorma nisu imali značajnu promjenu tjelesne težine nakon 1 godine liječenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene jednostrukih doza od 15 i 30 mg, glikvidon se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira (80 - 95 %) putem probavnog sustava, pokazujući prosječnu maksimalnu koncentraciju u plazmi od 0,65 $\mu\text{g/ml}$ (raspon: 0,12 - 2,14 $\mu\text{g/ml}$). Prosječno vrijeme do postizanja maksimalnih koncentracija u plazmi bilo je 2,25 sati (raspon: 1,25 - 4,75 sati).

Prema modelu s 2 odjeljka, rezultat prosječne površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme, od nula do beskonačno, ($\text{AUC}_{0-\infty}$) za glikvidon je 5,1 $\mu\text{g h/ml}$ (raspon: 1,5 - 10,1 $\mu\text{g h/ml}$). Nisu prijavljene razlike vrijednosti u plazmi između dijabetičara i zdravih ispitanika.

Distribucija

Glikvidon se u velikoj mjeri veža na proteine plazme (> 99 %). Ne postoje dostupni klinički podaci o prolazu glikvidona ili njegovih metabolita kroz krvno-moždanu barijeru ili kroz placentu. Neklinički podaci indiciraju da glikvidon i njegovi metaboliti ne prolaze kroz spomenute barijere. Nisu dostupni podaci o prisustvu glikvidona u majčinom mlijeku ljudi.

Biotransformacija

Glikvidon se u potpunosti metabolizira prvenstveno putem hidroksilacije i demetilacije u jetri. Metaboliti glikvidona u krvi ne pokazuju ili pokazuju u vrlo maloj mjeri farmakološku aktivnost u usporedbi s matičnim lijekom.

Eliminacija

Glikvidon se uglavnom izlučuje u obliku metabolita putem žuči u fekalijama. Ispitivanja s 15 mg radioaktivno označenog (¹⁴C) lijeka pokazala su da se oko 86 % ukupne radioaktivnosti može povratiti u fekalijama nakon oralne primjene.

Neovisno od načina primjene i količine tvari, samo se mali udjel doze glikvidona izlučuje putem bubrega te se može naći u obliku metaboliziranog lijeka u urinu (oko 5%). Čak nakon ponovljenih doza glikvidona, renalna ekskrecija je minimalna.

Prema modelu s 2 odjeljka, prosječno dominantno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2\alpha}$) glikvidona je 1,2 sata (raspon: 0,4 - 3,0 sata), dok je njegovo prosječno terminalno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2\beta}$) oko 8 sati (raspon: 5,7 - 9,4 sati).

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe

Farmakokinetika je u biti jednaka kod osoba starije i srednje dobi.

Oštećenje funkcije jetre

Primijećeno je da se metabolizam glikvidona održava kod bolesnika s insuficijencijom jetre.

Oštećenje funkcije bubrega

Na osnovi farmakokinetičkih podataka, samo se oko 5 % metabolita primijenjenog Glurenorma izlučivalo renalnim putem. Značajan udjel djelatne tvari se izlučuje putem bilijarnog sustava u fekalijama; stoga ne postoji rizik od kumulacije djelatnog sastojka kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Shodno tome, glikvidon se može primjenjivati kod bolesnika s rizikom od kronične nefropatije.

Iako nisu dostupna klinička ispitivanja u vezi s doziranjem Glurenorma ovisnim o stopi glomerularne filtracije i klirensu kreatinina, kliničko ispitivanje na dijabetičarima koji pate od različitih stadija oštećenja funkcije bubrega su pokazala, da je – u usporedbi s bolesnicima bez oštećenja funkcije bubrega – prosječna dnevna doza Glurenorma od 40 - 50 mg imala slične učinke na profile glukoze u krvi; nisu primijećeni simptomi akumulacije ili hipoglikemije. Shodno tome, na osnovi dostupnih podataka, nije potrebno podešavanje doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične toksičnosti ne ukazuju na sumnje mogućnosti pojave do sada nepoznatih nuspojava u ljudi. Osim toga u *in-vitro* ispitivanjima nije pronađen mutagen potencijal. Dugogodišnja ispitivanja na štakorima i miševima nisu dala rezultate koji bi ukazivali na kancerogenost.

Reproduktivno-toksikološke značajke glikvidona nisu dovoljno ispitane. Nisu provedena ispitivanja o mogućim štetnim utjecajima na plodnost ili njihovu povezanost s perinatalnom i postnatalnom toksičnošću. Ispitivanja toksičnosti na embrije štakora i kunića nisu ukazala na teratogene karakteristike.

6.1 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- laktoza hidrat
- kukuruzni škrob (sušeni)
- kukuruzni škrob (topivi)
- magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

60 tableta (6 x 10) u PVC/PVDC//Al blister pakiranju

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o., Radnička cesta 75, Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-740734183

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. veljače 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02. veljače 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19. rujna 2023.