

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glurenorm® 30 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 tablete satur 30 mg

1-Cikloheksil-3-[[p-[2-(3,4-dihidro-7-metoksi-4,4-dimetil-1,3-dioksi-2-(1H)-isokvinolil)=etil]fenil]urīnvielas (glihidona) (*Gliquidonum*).

Palīgvielas: 1 tablete satur 134,6 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Tableti var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeutiskās indikācijas

Glurenorm lieto 2. tipa cukura diabēta (*diabetes mellitus*) terapijai pusmūža un gados veciem pacientiem, ja oglehidrātu metabolismu vairs nevar kontrolēt tikai ar diētu.

4.2 Devas un lietošana

Stingri jāievēro ārsta instrukcijas par devām un diētu.

Bez konsultēšanās ar ārstu pacients nedrīkst pārtraukt terapiju.

Sākotnējā terapija

Ārstēšanu ar Glurenorm parasti sāk ar ½ tableti (15 mg) brokastu laikā. Glurenorm tabletes ieteicams lietot uzsākot ēdienreizi. Pēc Glurenorm tablešu lietošanas nedrīkst izlaist ēdienreizi.

Ja lietojot ½ tableti rezultāts nav apmierinošs, deva pakāpeniski soli pa solim (15 mg) jāpaaugstina ārsta uzraudzībā. Ja nozīmētā deva nepārsniedz 2 tabletes (60 mg), to var lietot kā vienreizēju devu brokastīs.

Ja nepieciešamas augstākas devas, labāku kontroli tomēr var panākt, sadalot dienas devu divās-trijās reizes devās. Tādā gadījumā, augstākā deva jālieto brokastu laikā. Dienas deva, kas lielāka par 4 tabletēm (120 mg), parasti nedod glikēmijas kontroles uzlabošanos. Tādēļ, maksimālā dienas deva ir 4 tabletes (120 mg).

Īpašas populācijas

Devas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pamatojoties uz farmakokinētiskajiem datiem, tikai apmēram 5 % Glurenorm metabolītu izdalās caur nierēm. Klīniskajos pētījumos salīdzinot diabēta slimniekus ar 1-4 pakāpes nieru darbības traucējumiem un pacientus bez nieru darbības traucējumiem, Glurenorm dienas deva 40-50 mg ļoti līdzīgi ietekmēja cukura līmeni asinīs, ne uzkrāšanās, ne hipoglikēmiski efekti netika novēroti. Tādēļ nieru nepietiekamības pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

Devas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Lietojot dienas devu, kas augstāka par 75 mg, nepieciešama rūpīga medicīniska uzraudzība. Tā kā 95% Glurenorm metabolizējas aknās un izdalās ar žulti, Glurenorm nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (lūdzu skatīt „kontrindikācijas”).

2 klīniskajos pētījumos diabēta slimniekiem ar dažādu pakāpju aknu darbības traucējumiem (ieskaitot aktīvu aknu cirozi ar portālu hipertensiju), Glurenorm neizsauca tālāku aknu funkciju pasliktināšanos, bija mazs blakusparādību skaits un netika novērotas nozīmīgas hipoglikēmiskas reakcijas.

Pediatriskā populācija un pusaudži

Glurenorm nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo nav pietiekami dati par drošību un efektivitāti.

Pāreja (no citām iekšķīgi lietojamām pret diabētiskām zālēm ar līdzīgu darbības mehānismu)

Atkarībā no pacienta pašreizējā diabēta kontroles stāvokļa jāizvēlas sākumdeva.

Mainot no citiem pret diabētiskiem līdzekļiem uz Glurenorm, jāievēro, ka 1 Glurenorm tabletes (30 mg) efekts ir ekvivalents apmēram 1000 mg tolbutamīda.

Kombinēta terapija

Ja ar Glurenorm monoterapiju nav iespējams panākt apmierinošu diabēta kontroli, tikai metformīna papildus pievienošana ir rekomendējama.

4.3 Kontrindikācijas

Glurenorm nedrīkst lietot 1 tipa diabēta ārstēšanai, diabētiskās komas un pre- komas, diabēta komplikāciju- ketozes un acidozes gadījumos, aizkuņģa dziedzera rezekcijas, smagu infekciju gadījumos, pirms operācijām, smagu aknu darbības traucējumu, akūtas aknu porfīrijas, alerģijas pret sulfonamīdiem gadījumos.

Šo zāļu lietošana ir kontrindicēta retu iedzimtu traucējumu, kas nav savietojami ar kādu no preparāta palīgvielām (lūdzam skatīt apakšpunktu "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā"), gadījumā.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Diabēta ārstēšanas laikā nepieciešama regulāra medicīniska kontrole. Piesardzība jāievēro īpaši devas pielāgošanas fāzē vai arī, nomainot citu preparātu (lūdzu skatīt "Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus").

Lai gan tikai apmēram 5% Glurenorm tiek izvadīts caur nierēm un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir laba tā panesamība, smagu nieru slimību gadījumā nepieciešama īpaši rūpīga medicīniska uzraudzība. Ja terapijas laikā parādās hipoglikēmijas pazīmes, drudzis, ādas izsitumi vai slikta dūša, nekavējoties jākonsultējas ar ārstu. Ja ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, Glurenorm lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.

Ar perorālo pret diabētisko terapiju nedrīkst aizvietot diētu, jo diēta ir paredzēta primārai pacienta svara kontrolei, un tā ir neatkarīga no terapijas ar jebkurām zālēm, ko ārsts var ordinēt. Tāpat kā visu perorālo zāļu formu, ko lieto cukura diabēta gadījumā, ēdienreižu izlaišana vai ārsta rekomendēto devu neievērošana var ievērojami pazemināt cukura līmeni asinīs un, iespējams, izraisīt samaņas zudumu, ja piemēram, tablete tiek iedzerta pirms ēšanas nevis uzsākot ēšanu, tad cukura līmeņa pazemināšanās asinīs (hipoglikēmijas risks) notiek daudz straujāk.

Ja parādās hipoglikēmiska reakcija, nekavējoties jālieto cukuru saturoša barība. Ja hipoglikēmiskais stāvoklis saglabājas, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība un uzraudzība.

Fiziska piepūle var pastiprināt hipoglikēmisko efektu.

Alkohols un stress var pastiprināt vai samazināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu glikozes pazeminošo efektu asinīs.

Pacientiem, kuriem ir glikozes-6-fosfāt-dehidrogenāzes deficīts, ārstēšana ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem var izraisīt hemolītisku anēmiju. Tā kā Glurenorm pieder sulfonilurīnvielas grupai, tas jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir glikozes-6-fosfāt-dehidrogenāzes deficīts un jāapsver alternatīvas terapijas iespēja.

Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot Glurenorm vienlaicīgi ar daudzām citām zālēm, īpaši tādām, kas pastiprina Glurenorm cukura līmeņa asinīs pazeminošo efektu (lūdzu skatīt "mijiedarbība").

Viena 30 mg tablete satur 134,6 mg laktozes, kas sastāda 538,4 mg laktozes maksimāli ieteicamajā dienas devā. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību t.s galaktozēmiju, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes- galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ir zināma daudzu zāļu ietekme uz glikozes metabolismu, tāpēc ārstam būtu jāņem vērā to iespējamā mijiedarbība.

Farmakokinētiskā un farmakodinamiskā zāļu savstarpējā mijiedarbība ar Glurenorm var ietekmēt glikozes līmeņa pazeminošo efektu asinīs. Sulfonilurīnvielas atvasinājumi cieši saistās ar plazmas proteīniem un tādēļ var tikt aizstāti ar vienlaicīgi lietotām citām zālēm, kuras arī izrāda ciešu piesaisti proteīniem.

Sekojošas vienlaicīgi lietotas zāles var pastiprināt Glurenorm hipoglikemizējošo efektu: AKE inhibitori, allopurinols, analgētiķi un nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, pretsēnīšu zāles, hloramfenikols, klaritromicīns, klofibrāts, kumarīna atvasinājumi, fluorhinolons, heparīns, MAO inhibitori, sulfāmpirazons, sulfonamīdi, tetraciklīns un tricikliskie antidepresanti, ciklofosfamīds un tā derivāti, insulīns un citas pretdiabēta zāles ar vai bez iekšējās hipoglikēmijas risku.

Beta-receptoru blokatori, citi simpatolītiķi (ieskaitot klonidīnu), rezepīns un guanetidīns, iespējams, var pastiprināt Glurenorm hipoglikemizējošo efektu un maskēt hipoglikēmijas simptomus.

Sekojošas vienlaicīgi lietotas zāles var samazināt Glurenorm hipoglikemizējošo efektu: aminoglutetimīds, kortikosteroīdi, diazoksīds, perorālie kontraceptīvie līdzekļi, simpatomimētiskie līdzekļi, rifampicīns, tiazīdu tipa un cīlpas diurētiķi, vairogdziedzera hormoni, glikagons, fenotiazīns, nikotīnskābe.

Barbiturāti, rifampicīns, fenitoīns, iespējams, var samazināt Glurenorm hipoglikemizējošo efektu, aktivizējot aknu enzīmus.

Ir aprakstīti Glurenorm hipoglikemizējošā efekta mazināšanās vai pastiprināšanās ar H2 receptoru antagonistiem (cimetidīns, ranitidīns) un alkoholu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav datu par glikvidona lietošanu sievietēm grūtniecības un zīdīšanas laikā.

Pētījumos ar dzīvniekiem glikvidons nav teratogēnisks. Tomēr, embriotoksiski efekti tika novēroti trušiem pie augstām devām, kas izpaudās kā ilgstoša hipoglikēmija (lūdzu skatīt „Preklīniskie dati par drošību”). Nav zināms, vai glikvidons, vai tā atvasinājumi izdalās mātes pienā cilvēkiem.

Diabēta slimniecēm grūtniecības laikā nepieciešama īpaši rūpīga un intensīva plazmas glikozes koncentrācijas kontrole. Sievietēm grūtniecības laikā nav iespējama apmierinoša ogļhidrātu metabolisma kontrole ar iekšīgi lietojamām pretdiabēta zālēm.

Šī iemesla dēļ Glurenorm nevajadzētu lietot sievietēm grūtniecības vai zīdīšanas laikā. Ja pacientei ārstēšanās laikā iestājas grūtniecība vai tiek plānota grūtniecības iestāšanās, Glurenorm lietošana ir jāpārtrauc un jāpāriet uz insulīna terapiju.

Klīniskie un pre-klīniskie pētījumi par Glurenorm ietekmi uz auglību nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem jānorāda, ka viņiem Glurenorm lietošanas laikā var rasties miegainība, reibonis un redzes traucējumi vai citi hipoglikēmijai raksturīgi klīniski simptomi. Tādēļ, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, ieteicams ievērot piesardzību. Ja pacientiem rodas hipoglikēmijas pazīmes, viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu izpildes, piemēram, transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Pamatojoties uz klīnisku pētījumu datiem ar 3920 pacientiem, kuri ārstēti ar Glurenorm un pēcreģistrācijas pieredzi, sekojošas blakusparādības var rasties Glurenorm lietotājiem. Kā visbiežākā blakusparādība ir minēta hipoglikēmija.

MedDRA biežuma iedalījums:

Ļoti bieži $\geq 1/10$;

Bieži $\geq 1/100$, $< 1/10$;

Retāk $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

Reti $\geq 1/10000$, $< 1/1000$;

Ļoti reti ($< 1/10000$);

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

Asinis un limfatiskās sistēmas traucējumi

Reti: agranulocitoze, leukopēnija, trombocitopēnija

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: hipoglikēmija

Reti: pasliktināta apetīte

Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: miegainība, reibonis, galvas sāpes

Reti: parestēzija

Acu bojājumi

Retāk: akomodācijas traucējumi

Sirds funkcijas traucējumi

Reti: stenokardija, ekstrasistolē

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Reti: kardiovaskulāra mazspēja, hipotensija

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: caureja, vemšana, diskomforta sajūta vēderā, slikta dūša, aizcietējums, sausuma sajūta mutē

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: holestāze

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: izsitumi, nieze

Reti: Stīvensa-Džonsona sindroms, fotosensivitātes reakcijas, nātrene

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Reti: sāpes krūškurvī, nogurums

4.9 Pārdozēšana

Sulfonilurīnvielas zāļu pārdozēšana var izsaukt hipoglikēmiju.

Simptomi

Var parādīties sekojošas hipoglikēmiskas reakcijas (arī ilgstošas): bezsamaņa, tahikardija, mitra āda, nemierīgas kustības un paaugstināti refleksi, kuņģa darbības traucējumi.

Ārstēšana

Steidzama p/o vai i/v glikozes ievadīšana.

Var būt nepieciešama turpmāka glikozes ordinēšana un plazmas glikozes līmeņa kontrole.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Sulfonilamīdi, perorāli hipoglikēmiskie līdzekļi urīnvielas atvasinājumi; ATĶ kods: A10BB08.

Glurenorm ir otrās paaudzes glikozes līmeni pazeminošs sulfonilurīnvielas atvasinājums. Tas darbojas gan aizkuņģa dziedzerī, gan ārpus tā.

Darbības mehānisms

Aizkuņģa dziedzerī glikvidons stimulē beta šūnas endogēnā insulīna producēšanai.

Pētījumos ar dzīvniekiem, tas samazināja insulīna rezistenci aknās un taukaudos, palielinot insulīnreceptoru skaitu un stimulējot insulīna post-receptoru mehānismus.

Farmakodinamiskie efekti

Glikozes līmeni asinīs pazeminošais efekts sākas 60 līdz 90 minūtes pēc zāļu p/o lietošanas un sasniedz maksimumu 2 līdz 3 stundu laikā pēc iedzeršanas un darbojas aptuveni 8 līdz 10 stundas. Tādēļ glikvidons ir uzskatāms par īslaicīgas darbības glikozes līmeni pazeminošu preparātu 2.tipa diabēta slimniekiem ar paaugstinātu hipoglikēmijas risku, t.i. gados veciem pacientiem, kā arī nieru darbības traucējumu gadījumos.

Sakarā ar glikvidona nebūtisko ekskrēciju caur nierēm Glurenorm ir izvēles preparāts nieru darbības traucējumu un diabēta nefropātijas gadījumos.

Glurenorm ir pierādījis savu efektivitāti un drošību arī ārstējot nelielu skaitu cukura diabēta slimniekus ar aknu darbības traucējumiem, kam piemērota sulfonilurīnvielas terapija. Tikai metabolisma procesa neaktīvie metabolīti izdalījās novēloti. Tomēr smagi aknu darbības traucējumi ir uzskatāmi par kontrindikāciju (lūdzu skatīt „kontrindikācijas”).

18 līdz 30 mēnešu ilgu Glurenorm klīnisko pētījumu laikā netika novērots ķermeņa svara pieaugums (vidēji), drīzāk samazinājums par 1-2 kg. Salīdzinot dažādu sulfonilurīnvielas atvasinājumu pētījumā, Glurenorm terapijas grupā 1 gada laikā netika novērotas nozīmīgas ķermeņa svara izmaiņas.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Iekšķīgi lietojot vienreizējas 15 mg un 30 mg devas, glikvidons tiek ātri un gandrīz pilnībā absorbēts (80-95%) kuņģa- zarnu traktā, uzrādot vidējo maksimālo plazmas koncentrāciju 0,65 µg/ml (intervāls: 0,12-2,14 µg/ml). Vidējais laiks maksimālās plazmas koncentrācijas sasniegšanai bija 2,25 stundas (intervāls: 1,25-4,75 stundas).

Pēc div-daļīga modeļa datiem, glikvidona galīgais vidējais laukums zem koncentrācijas- laika līknes no nulles līdz bezgalībai ($AUC_{0-\infty}$) bija 5,1 µg/ml (intervāls: 1,5-10,1 µg/ml). Netika konstatētas plazmas līmeņu atšķirības diabētiķu un veselu cilvēku starpā.

Izkliede

Glikvidons cieši saistās ar plazmas proteīniem (>99%). Nav pieejami klīniskie dati par glikvidona vai tā metabolītu spēju šķērsot hematoencefālisko barjeru vai placentu. Nav klīnisko datu, kas apliecinātu, ka glikvidons un tā metabolīti nešķērso šīs barjeras. Nav datu par glikvidona klātbūtni mātes pienā cilvēkiem.

Metabolisms

Glurenorm pilnībā tiek metabolizēts hidroksilācijas un demetilācijas ceļā aknu enzīmu darbības rezultātā. Glikvidona metabolītiem asinīs nav vispār vai ir ļoti zema farmakoloģiska aktivitāte, salīdzinot ar pamatsavienojumu.

Eliminācija

Lielākā daļa metabolītu tiek izvadīta caur biliāro sistēmu ar fekālijām. Pētījumi ar 15 mg radioiezīmētām zālēm (^{14}C) uzrāda, ka aptuveni 86% no kopējās radioaktivitātes iezīmējas fekālijās pēc iekšķīgas lietošanas. Neatkarīgi no ievadīšanas veida un devas, tikai neliela daļa no glikvidona devas parādās kā zāļu metabolīts urīnā (aptuveni 5%). Tikai neliela metabolītu porcija tiek izvadīta caur nierēm. Pat pēc atkārtotas Glurenorm devas lietošanas nieru ekskrecija saglabājas minimāla.

Pēc div-daļīga modeļa datiem, glikvidona vidējais dominantais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2\alpha}$) ir 1,2 stundas (intervāls: 0,4-3,0 stundas), kamēr tā vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2\beta}$) ir aptuveni 8 stundas (intervāls 5,7-9,4 stundas).

Farmakokinētika īpašās populācijas grupās

Vecāka gadagājuma cilvēki:

Farmakokinētiskais raksturojums būtībā ir vienāds vecāka gadagājuma un vidēja vecuma pacientiem.

Nieru un aknu darbības traucējumi:

Ir pētījumi, ka glikvidona metabolisms pacientiem ar aknu mazspēju ir saglabāts. Tādēļ, glikvidonu var droši nozīmēt pacientiem ar aknu slimībām. No otras puses, ņemot vērā to, ka lielākā daļa metabolītu tiek izvadīta caur biliāro sistēmu ar fekālijām, zāles neuzkrājas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tātad, tās var droši nozīmēt pacientiem ar hronisku nefropātiju.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Vienreizējas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumi uzrādīja zemu glikvidona toksicitātes līmeni.

P/o LD₅₀ bija > 10 g/kg pelēm, žurkām, trušiem un suņiem. I/v ievadot, LD₅₀ sasniedza 144-180 mg/ kg žurkām.

Atkārtotu p/o devu toksicitātes pētījumos ar žurkām līdz pat 200 mg/kg/dienā (barības piedevā, 18 mēnešus) un 1000 mg/kg/dienā (caur zondi, 6 mēnešus) nenovēroja nekādas nozīmīgas blakusparādības. Arī suņiem, dodot p/o līdz pat 20 mg/kg dienā 18 mēnešu laikā nenovēroja nekādas nozīmīgas blakusparādības.

In vitro un *in vivo* genotoksitātes pētījumos (*Ames* testā, žurku kaulu smadzeņu mikronukleāros testos, Ķīnas kāmjū kaulu smadzeņu un spermatoģenēzes testā), netika uzrādīts nekāds glikvidona mutagēniskais vai klastogēniskais efekts. Glikvidons bija negatīvs arī kancerogenitātes pētījumos pelēm un žurkām.

Pētījumos ar žurkām un trušiem glikvidons neuzrādīja teratogēnus efektus. Pie devas ≥ 50 mg/kg/dienā, trušiem novēroja resorbcijas pieaugumu, kas attiecināms uz ilgstošu hipoglikēmiju grūsnām mātītēm.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

laktoze, bezūdens kukurūzas ciete, šķīstošā kukurūzas ciete, magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH blisteri
60 tabletes

6.6 Īpaši norādījumu atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

96-0072

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pārreģistrācijas datums: 20/11/2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

06/2011

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama ZVA mājas lapā www.zva.gov.lv