

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GLUCOPHAGE 1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 1000 mg metformīna hidrohlorīda (*Metformini hydrochloridum*), kas atbilst 780 mg metformīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, ovālas, izliektas, apvalkotas tabletes ar dalījuma rievu abās pusēs un iegravējumu „1000” vienā pusē. Tableti var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

2. tipa cukura diabēta ārstēšana, īpaši pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kad tikai ar diētu un fizisko slodzi nevar nodrošināt adekvātu glikozes līmeņa kontroli asinīs.

- Pieaugušajiem pacientiem Glucophage var lietot monoterapijā vai arī kombinācijā ar citiem perorālajiem pret diabēta līdzekļiem vai ar insulīnu.
- Bērniem no 10 gadu vecuma un pusaudžiem Glucophage var lietot monoterapijā vai arī kombinācijā ar insulīnu.

Ir pierādīts, ka pacientiem ar 2. tipa diabētu un palielinātu ķermeņa masu pēc neveiksmīgas ārstēšanas ar diētu, kā pirmās izvēles preparātu ordinējot metformīnu, samazinās ar diabētu saistītās komplikācijas (skatīt apakšpunktu 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Pieaugušie:

Monoterapija un kombinācija ar citiem perorāliem pret diabēta līdzekļiem:

Parasti sākuma deva ir 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda 2 – 3 reizes dienā ēdienreizes laikā vai pēc tās.

Pēc 10 – 15 dienām deva jāpielāgo, pamatojoties uz glikēmijas rādītājiem (glikozes līmeni asinīs). Pakāpeniska devas palielināšana var uzlabot kuņģa-zarnu trakta panesamību.

Pacienti, kas saņem lielas metformīna hidrohlorīda devas (2 vai 3 gramu dienā), divu Glucophage 500 mg apvalkoto tablešu vietā var lietot vienu Glucophage 1000 mg apvalkoto tableti. Rekomendētā maksimālā dienas deva ir 3 g metformīna hidrohlorīda, kas sadalīti 3 atsevišķās reizes devās.

Ja paredzama iepriekš ordinētā perorālā pret diabēta līdzekļa aizstāšana ar metformīnu: jāpārtrauc līdzšinējā pret diabēta līdzekļa lietošana un jāuzsāk lietot metformīns, kā norādīts iepriekš.

Kombinācija ar insulīnu:

Lai sasniegtu labāku glikozes līmeņa asinīs kontroli, metformīnu var lietot kombinācijā ar insulīnu. Šādā gadījumā ordinē parasto metformīna hidrohlorīda sākuma devu 500 mg vai 850 mg 2 – 3 reizes dienā, bet insulīna deva tiek pielāgota, vadoties pēc glikēmijas rādītājiem.

Vecāka gadagājuma pacienti:

Tā kā vecāka gadagājuma pacientiem biežāk iespējama nieru funkcijas pavājināšanās, metformīna deva jāpielāgo atbilstoši nieru funkcijai. Nepieciešama regulāra nieru funkcijas izvērtēšana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Bērni un pusaudži:

Monoterapija un kombinācija ar insulīnu

- Glucophage var lietot bērni no 10 gadu vecuma un pusaudži.
- Parasti sākuma deva ir 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda 1 reizi dienā, ēdienreizes laikā vai pēc tās.

Pēc 10 – 15 dienām deva jāpielāgo, pamatojoties uz glikēmijas rādītājiem (glikozes līmeni asinīs). Pakāpeniska devas palielināšana var uzlabot kuņģa-zarnu trakta panesamību. Rekomendētā maksimālā dienas deva ir 2 g metformīna hidrohlorīda, kas sadalīti 2 vai 3 atsevišķās reizes devās.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret metformīnu vai jebkuru no palīgvielām.
- Diabētiskā ketoacidoze, diabētiskā prekoma.
- Nieru mazspēja vai nieru disfunkcija (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min).
- Akūti stāvokļi, kas potenciāli var izmainīt nieru funkciju, piemēram, dehidratācija, smaga infekcija, šoks.
- Akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram, sirds vai elpošanas mazspēja, nesens miokarda infarkts, šoks.
- Aknu mazspēja, akūta alkohola intoksikācija, alkoholisms.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze:

Laktacidoze ir reta, bet bīstama (ar augstu letalitāti, ja netiek veikta neatliekamā terapija) metaboliska komplikācija, kas var rasties metformīna akumulācijas dēļ. Laktacidoze cukura diabēta pacientiem, kas saņem metformīnu, galvenokārt novērota izteiktas nieru mazspējas gadījumā. Laktacidozes sastopamību var un vajadzētu samazināt, izvērtējot citus riska faktorus, piemēram, nepietiekoši kontrolētu diabētu, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu mazspēju un jebkurus ar hipoksiju saistītus stāvokļus.

Diagnostika:

Laktacidozes risks ir jāņem vērā gadījumos, kad novēro nespecifiskus simptomus, piemēram, muskuļu krampjus un gremošanas traucējumus – sāpes vēderā vai smagu astēniju.

Tiem var sekot acidotiska dispnoja, sāpes vēderā, hipotermija un koma. Diagnosticējošie laboratoriskie rādītāji ir samazināts asins pH, laktāta koncentrācija plazmā virs 5 mmol/l, palielināts anjonu intervāls un laktāta/piruvāta attiecība. Ja pastāv aizdomas par metabolisko acidozi, metformīna lietošana jāpārtrauc un pacients nekavējoties jāhospitalizē (skatīt apakšpunktu 4.9).

Ārstam jābrīdina pacienti par laktacidozes risku un simptomiem.

Nieru funkcija:

Tā kā metformīns izdalās caur nierēm, pirms terapijas uzsākšanas jānosaka klīrenss (to var noteikt pēc kreatinīna līmeņa serumā, izmantojot Kokrofta-Golta (*Cockcroft-Gault*) formulu), un pēc tam tas jādara regulāri:

- vismaz reizi gadā pacientiem ar normālu nieru funkciju,
- vismaz divas līdz četras reizes gadā pacientiem, kam kreatinīna klīrenss ir tuvs normas apakšējai robežai, kā arī vecāka gadagājuma pacientiem.

Vecāka gadagājuma pacientiem nieru funkcijas traucējumi ir bieži sastopami un asimptomātiski. Īpaša uzmanība jāpievērš situācijām, kad nieru funkcija var kļūt pavājināta, piemēram, uzsākot terapiju ar antihipertensīviem vai diurētiskiem līdzekļiem, kā arī uzsākot terapiju ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NSPL).

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana:

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana radioloģisku izmeklējumu laikā var izraisīt nieru mazspēju. Tā var ierosināt metformīna akumulēšanos un laktacidozi. Metformīna lietošana jāpārtrauc jau pirms testa vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā pēc 48 stundām pēc izmeklējuma; metformīna hidrohlorīda lietošanu drīkst atsākt tikai pēc atkārtotas nieru funkcijas izvērtēšanas, un tikai tad, ja tā atzīta par normālu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ķirurģiskas procedūras:

Metformīna lietošana jāpārtrauc 48 stundas pirms plānveida operācijas ar vispārējo, spinālo vai peridurālo anestēziju. Ārstēšanu drīkst atsākt ne ātrāk kā pēc 48 stundām pēc operācijas vai normālas barošanas atsākšanas un tikai tad, ja nieru funkcija ir atzīta par normālu.

Bērni un pusaudži:

Pirms uzsākt ārstēšanu ar metformīnu, ir jābūt apstiprinātai 2. tipa cukura diabēta diagnozei.

Kontrolētu klīnisku pētījumu laikā, kas ilga vienu gadu, netika atklāta metformīna ietekme uz augšanu un pubertāti, taču nav pieejami ilgstošu pētījumu rezultāti par šo aspektu. Tādēļ, ārstējot bērnus ar metformīnu, īpaši pirmspubertātes vecumā, ieteicams rūpīgi sekot metformīna ietekmei uz augšanu un pubertāti.

Bērni vecumā no 10 līdz 12 gadiem:

No visiem bērniem un pusaudžiem, kas piedalījušies kontrolētajos klīniskajos pētījumos, tikai 15 bija vecumā no 10 līdz 12 gadiem. Lai gan metformīna iedarbība un panesamība bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, neatšķiras no iedarbības un panesamības vecākiem bērniem un pusaudžiem, vēlams īpaša piesardzība, nozīmējot metformīna hidrohlorīdu bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem.

Citi piesardzības pasākumi

Visiem pacientiem jāturpina ievērot diētu, vienmērīgi sadalot uzņemamo ogļhidrātu daudzumu visas dienas garumā. Pacientiem ar lieko ķermeņa masu jāturpina ievērot diētu ar samazinātu kaloriju daudzumu.

Regulāri jāveic parastie laboratorijas testi diabēta kontrolei.

Metformīns, lietots monoterapijā, neizraisa hipoglikēmiju, taču ieteicams ievērot piesardzību, ja to lieto kombinācijā ar insulīnu vai citiem perorāliem pretiabēta līdzekļiem (piemēram, sulfonilurīnvielas vai meglitinīdu grupas preparātiem).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kombinācijas, kas nav ieteicamas:

Alkohols:

Akūta alkohola intoksikācija ir saistīta ar paaugstinātu laktacidozes risku, sevišķi šādos gadījumos: badošanās vai nepietiekams uzturs, aknu mazspēja. Jāizvairās no alkoholisko dzērienu un spirtu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas:

Jodu saturošu kontrastvielu intravaskulāra ievadīšana var izraisīt nieru mazspēju, izraisot metformīna akumulāciju un paaugstinātu laktacidozes risku. Metformīna lietošana jāpārtrauc jau pirms testa vai tā laikā, un to nedrīkst atsākt lietot ātrāk kā pēc 48 stundām pēc izmeklējuma; metformīna hidrohlorīda lietošanu drīkst atsākt tikai pēc atkārtotas nieru funkcijas izvērtēšanas un tikai tad, ja tā atzīta par normālu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā nepieciešams ievērot piesardzību:

Medikamenti ar iekšēju hiperglikēmisku aktivitāti (piemēram, glikokortikoīdi (ievadot sistēmiski vai lokāli) un simptomātiski līdzekļi):

Var būt nepieciešama biežāka glikozes līmeņa kontrole asinīs, īpaši terapijas sākumā. Ja nepieciešams, terapijas ar atbilstošām zālēm laikā un pēc ārstēšanas kursa pārtraukšanas jākorrigē metformīna deva.

Diurētiskie līdzekļi, īpaši "cilpas" diurētiķi:

var palielināt laktacidozes risku, jo spēj mazināt nieru darbību.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nekontrolēts cukura diabēts grūtniecības laikā (grūtniecības vai pastāvīgs cukura diabēts) ir saistīts ar palielinātu iedzimtu anomāliju un perinatālās mirstības risku.

Ierobežoti dati par metformīna lietošanu grūtniecības laikā neliecina par palielinātu iedzimtu anomāliju risku. Eksperimenti ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo vai augļa attīstību, dzemdību norisi vai pēcdzemdību periodu (skatīt apakšpunktu 5.3).

Grūtniecības plānošanas un grūtniecības laikā cukura diabētu ieteicams ārstēt nevis ar metformīnu, bet ar insulīnu, lai glikozes līmeni asinīs varētu uzturēt iespējami tuvu normai un samazinātu augļa koplību risku.

Zīdīšanas periods

Metformīns izdalās cilvēka pienā. Ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav novērota nevēlama iedarbība. Taču, tā kā pieejami tikai ierobežoti dati, zīdīšana metformīna terapijas laikā nav ieteicama. Lēmums pārtraukt zīdīšanu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas sniegto ieguvumu un iespējamo blakusparādību risku bērnam.

Fertilitāte

Pētījumi ar žurkām neliecina par fertilitātes mazināšanos (skatīt apakšpunktu 5.3).

Ir klīniskie dati, kas liecina, ka metformīns var palielināt ovulācijas biežumu sievietēm ar policistisko olnīcu sindromu (PCOS). Taču pašlaik nav pierādījumu, ka metformīns palielina dzīvi piedzimušo zīdaiņu daudzumu sievietēm ar PCOS.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Metformīns, lietots monoterapijā, neizraisa hipoglikēmiju un tāpēc neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Tomēr, pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku un simptomiem, ja metformīns tiek lietots kombinācijā ar citiem pretdiabēta līdzekļiem (piemēram, sulfonilurīnvielas grupas preparātiem, insulīnu vai meglitinīdu grupas līdzekļiem).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Terapijas sākumposmā biežākās blakusparādības ir slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums, kas vairumā gadījumu izzūd spontāni. Šo blakusparādību novēršanai ieteicams metformīnu lietot 2 vai 3 reizes devās un devu palielināt lēni.

Nopietnas komplikācijas, piemēram, laktacidoze, var rasties ļoti reti (skatīt apakšpunktu 4.4).

Lietojot metformīnu, var rasties tālāk uzskaitītās blakusparādības. To sastopamības biežums ir definēts sekojoši: ļoti bieži $\geq 1/10$; bieži $\geq 1/100$, $< 1/10$; retāk $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; reti: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; ļoti reti $< 1/10\,000$.

Katrā sastopamības biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Vielmaiņas un uztures traucējumi:

Ļoti reti: laktacidoze (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ilgstošas metformīna lietošanas laikā mazinās B12 vitamīna uzsūkšanās un pazeminās tā līmenis serumā. Šāda etioloģija jāapsver, ja pacientam tiek atklāta megaloblastiskā anēmija.

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: garšas traucējumi

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Ļoti bieži: ar kuņģa-zarnu traktu saistīti simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums. Tos visbiežāk novēro terapijas sākuma periodā, un vairumā gadījumu tie pāriet paši no sevis. Lai novērstu šos simptomus, metformīnu rekomendē lietot, sadalot visu dienas devu 2 vai 3 atsevišķās reizes devās, kuras lieto ēdienreizi laikā vai tūlīt pēc tām. Arī pakāpeniska devas palielināšana var uzlabot kuņģa-zarnu trakta panesamību.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: atsevišķi ziņojumi par patoloģisku rezultātu aknu funkciju izmeklējumos vai hepatītu, kas izzūd pēc metformīna lietošanas pārtraukšanas.

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Ļoti reti: ādas reakcijas, piemēram, eritēma, nieze, nātrene.

Pediatriskā populācija

Publicētie pētījumu un novērojumu dati, kā arī kontrolēto, 1 gadu ilgo klīnisko pētījumu rezultāti pediatriiskā populācijā (10 – 16 gadi) liecina, ka blakusparādības pēc būtības un smaguma pakāpes ir tādas pašas, kādas novērotas pieaugušajiem pacientiem.

4.9 Pārdozēšana

Ja metformīna hidrohlorīdu lieto devā līdz 85 g, hipoglikēmija nav konstatēta, lai gan šādos gadījumos ir attīstījusies laktacidoze. Smaga metformīna pārdozēšana vai pavadošie riska faktori var izraisīt laktacidozi. Laktacidoze ir kritisks stāvoklis, un tā ir jāārstē stacionārā. Visefektīvākais pasākums laktāta un metformīna izvadišanai no organisma ir hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Cukura līmeni asinīs pazeminošs līdzeklis. Biguanīds, ATK kods: A10BA02

Metformīns ir biguanīdu grupas līdzeklis ar antihiperglikemizējošu iedarbību, kas samazina gan bazālās, gan postprandiālās glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna sekrēciju un tāpēc neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns var darboties 3 veidos:

- (1) glikoneoģenēzes un glikogenolīzes inhibīcijas rezultātā samazina glikozes producēšanu aknās;
- (2) paaugstinot jutību pret insulīnu, uzlabo perifērās glikozes uzņemšanu un izmantošanu muskuļos;
- (3) aizkavē glikozes absorbciju zarnās.

Metformīns stimulē intracelulāro glikogēna sintēzi, iedarbojoties uz glikogēnsintetāzi.

Metformīns paaugstina visu veidu membrānu glikozes pārnēsēju (GLUT) transporta kapacitāti.

Klīniskajos pētījumos metformīna lietošanas laikā ķermeņa masa bija stabila vai mēreni samazinājās.

Cilvēkiem, neatkarīgi no tā iedarbības uz glikēmiju, metformīns labvēlīgi ietekmē lipīdu metabolismu.

Tas tika uzskatāmi parādīts kontrolētos vidēja ilguma vai ilgstošos klīniskos pētījumos, lietojot terapeitiskas devas: metformīns pazemina kopējā holesterīna, ZBL-holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Klīniskā iedarbība:

Prospektīvā randomizētā pētījumā (UKPDS) tika konstatēts, ka intensīva glikozes līmeņa asinīs kontrole labvēlīgi ietekmē 2. tipa diabēta norises gaitu pieaugušajiem pacientiem.

Rezultātu analīze, kuri tika iegūti ordinējot metformīnu pacientiem ar lieko ķermeņa masu pēc tam, kad diētas koriģēšana viena pati nebija devusi rezultātus, parādīja:

- jebkuras diabētiskās komplikācijas attīstības absolūtā riska ievērojamu samazināšanos metformīna grupā (29,8 gadījumi uz 1000 pacientgadiem) vs. tikai diēta (43,3 gadījumi uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0023$, un vs. kombinētā sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupa (40,1 gadījums uz 1000 pacientgadiem), $p=0,0034$;
- ievērojamu ar diabētu saistītās mirstības absolūtā riska samazināšanos: metformīns – 7,5 gadījumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta – 12,7 gadījumi uz 1000 pacientgadiem, $p=0,017$;
- ievērojamu kopējās mirstības absolūtā riska samazināšanos: metformīns – 13,5 gadījumi uz 1000 pacientgadiem vs. tikai diēta – 20,6 gadījumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,011$), un vs. kombinētā sulfonilurīnvielas un insulīna monoterapijas grupa – 18,9 gadījumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,021$);
- ievērojamu miokarda infarkta absolūtā riska samazināšanos: metformīns – 11 gadījumi uz 1000 pacientgadiem, tikai diēta – 18 gadījumi uz 1000 pacientgadiem ($p=0,01$).

Nav pierādītas klīniskās priekšrocības, lietojot metformīnu kā otrās izvēles preparātu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas preparātiem.

Atsevišķiem 1. tipa diabēta pacientiem metformīns ir lietots kombinācijā ar insulīnu, taču šīs kombinācijas klīniskās priekšrocības formāli nav apstiprinātas.

Pediatriskā populācija

Kontrolēto, 1 gadu ilgo klīnisko pētījumu rezultāti pediatriiskā populācijā (10 – 16 gadi) pierādīja, ka atbilde uz terapiju glikēmijas kontroles ziņā ir tāda pati kā pieaugušajiem pacientiem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija:

Pēc perorālas metformīna hidrohlorīda tabletes ievadīšanas, maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 2,5 stundu laikā (t_{max}). 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tabletes absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem ir aptuveni 50 – 60%. Pēc perorālas devas ievadīšanas preparāta neabsorbētā frakcija, kas izdalās ar fekālijām, ir 20 – 30%.

Ievadot perorāli, metformīna absorbcija ir piesātināma un nav pilnīga. Tiek pieņemts, ka metformīna absorbcijas farmakokinētika nav lineāra.

Lietojot metformīnu parastajās devās un pēc parastās dozēšanas shēmas, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24 – 48 stundu laikā, un parasti tā ir mazāka par 1 µg/ml. Kontrolētos klīniskos pētījumos maksimālā metformīna koncentrācija plazmā (C_{max}) nepārsniedza 5 µg/ml, pat pie maksimālām devām.

Uzturs samazina un nedaudz aizkavē metformīna absorbciju. Pēc 850 mg tabletes iekšķīgas lietošanas tika novērota par 40% zemāka maksimālā koncentrācija plazmā, par 25% samazinājās AUC (zemlīknes laukums) un par 35 minūtēm pagarinājās laiks līdz koncentrācijas maksimumam plazmā. Šo izmaiņu klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede organismā:

Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir nenozīmīga. Metformīns tiek izkļiedēts eritrocītos. Maksimālā koncentrācija asinīs ir zemāka nekā plazmā, un to novēro apmēram vienā un tajā pašā laikā.

Visticamāk, ka eritrocīti ir sekundārā izkļiedes telpa. Vidējais izkļiedes tilpums (V_d) ir robežās no 63 līdz 276 litriem.

Metabolisms:

Metformīns neizmainītā veidā izdalās ar urīnu. Pētījumos ar cilvēkiem nav identificēti metabolīti.

Eliminācija:

Metformīna nieru klīrenss ir > 400 ml/min, kas norāda, ka metformīna hidrohlorīds eliminējas glomerulārās filtrācijas un tubulārās sekrēcijas ceļā. Pēc perorālās devas ievadīšanas, terminālais eliminācijas pusperiods ir apmēram 6,5 stundas.

Ja pastāv nieru funkcijas traucējumi, nieru klīrenss ir pazemināts proporcionāli kreatinīna klīrensam, un tādējādi eliminācijas pusperiods ir pagarināts, kas izraisa metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

Pediatriiskā populācija

Vienreizējas devas pētījums: Pēc vienreizējas 500 mg metformīna devas lietošanas pediatriiskajiem pacientiem farmakokinētiskais profils bija tāds pats, kāds tika novērots veseliem pieaugušajiem.

Atkārtotu devu pētījums: Pieejami dati tikai par vienu pētījumu. Salīdzinot ar pieaugušajiem cukura diabēta pacientiem, kas saņēma atkārtotas 500 mg devas 2 x dienā 14 dienas pēc kārtas, pediatriiskajiem pacientiem, saņemot atkārtotas 500 mg devas 2 x dienā 7 dienas pēc kārtas, maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un laukums zem līknes (AUC_{0-t}) bija mazāks par apmēram 33% un 40%. Tā kā deva tiek titrēta individuāli, pamatojoties uz glikēmijas rādītājiem, šīm atšķirībām ir ierobežota klīniskā nozīme.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos pētījumos iegūtie dati par farmakoloģiskām īpašībām, zāļu drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Povidons K30

Magnija stearāts.

Tabletes apvalks

Hipromeloze

Makrogols 400

Makrogols 8000.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1 (x30), 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 vai 600 tabletes blisteriepakojumā (PVH/alumīnijs)

20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 vai 600 tabletes plastikāta (augsta blīvuma polietilēna) pudelēs ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Santé s.a.s.

37, rue St. Romain

69008 LYON

Francija

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

08-0335

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 27.11.2008.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG