

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metforal[®] 500 mg apvalkotās tabletes

Metforal[®] 850 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Apvalkotajā tabletē ir 500 mg (atbilst 390 mg metformīna) vai 850 mg (atbilst 662,9 mg metformīna) metformīna hidrohlorīda (*Metformini hydrochloridum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Metforal[®] 500 mg apvalkotās tabletes

Balta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete.

Metforal[®] 850 mg apvalkotās tabletes

Balta, iegarena apvalkotā tablete ar dalījuma līniju abās pusēs.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes dalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis sadalīšanai vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

2. tipa cukura diabēta ārstēšana pieaugušajiem, īpaši pacientiem ar lieko ķermeņa masu, kad tikai diētas terapija un fiziskā slodze nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli.

- Pieaugušajiem Metforal var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar citiem perorāliem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu.

- Bērniem no 10 gadu vecuma un pusaudžiem Metforal var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar insulīnu.

Ar metformīnu kā pirmās izvēles terapiju ārstētiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar lieko ķermeņa masu pēc neveiksmīgas diētas terapijas novērota diabētisko komplikāciju biežuma mazināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Pieaugušajiem

Monoterapija un kombinācija ar citiem perorāliem pret diabēta līdzekļiem

Parastā sākumdeva ir 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda 2 vai 3 reizes dienā ēšanas laikā vai pēc tās.

Pēc 10 – 15 dienām deva jāpielāgo, ņemot vērā glikozes līmeņa mērījumu rezultātus asinīs. Lēna devas palielināšana var mazināt gastrointestinālās blakusparādības.

Maksimālā ieteicamā metformīna hidrohlorīda deva ir 3 g dienā.

Ja iecerēta pāreja no cita perorālā pret diabēta līdzekļa: pārtrauciet cita zāļu līdzekļa lietošanu un sāciet metformīna hidrohlorīda lietošanu iepriekš norādītajā devā.

Kombinācija ar insulīnu

Labākai glikozes līmeņa kontrolei asinīs metformīna hidrohlorīdu var izmantot kombinācijā ar insulīnu. Metformīna hidrohlorīdu lieto parastajā sākumdevā – 500 vai 850 mg 2 – 3 reizes dienā, insulīna devu pielāgojot atbilstoši glikozes līmeņa mērījumu rezultātiem asinīs.

Gados vecākiem pacientiem

Gados vecākiem pacientiem iespējami pavājinātās nieru darbības dēļ metformīna hidrohlorīda deva jāpielāgo nieru darbībai. Nieru darbība ir regulāri jāpārbauda (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērniem no 10 gadu vecuma un pusaudžiem

Monoterapija un kombinācija ar insulīnu

Parastā sākumdeva ir 500 vai 850 mg metformīna hidrohlorīda reizi dienā ēšanas laikā vai pēc tās. Pēc 10 – 15 dienām deva jāpielāgo, ņemot vērā glikozes līmeņa mērījumu rezultātus asinīs. Lēna devas palielināšana var mazināt gastrointestinālās blakusparādības.

Maksimālā ieteicamā metformīna hidrohlorīda deva ir 2 g dienā, sadalot 2 vai 3 lietošanas reizēs.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret metformīna hidrohlorīdu vai jebkuru no palīgvielām.
- Diabētiskā ketoacidoze, diabētiskā prekoma.
- Nieru mazspēja vai nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min).
- Akūti stāvokļi ar potenciālu ietekmi uz nieru darbību, piemēram,
 - dehidratācija,
 - smaga infekcija,
 - šoks.
- Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Akūta vai hroniska slimība, kas var izraisīt audu hipoksiju, piemēram,
 - sirds vai elpošanas mazspēja,
 - nesen pārciests miokarda infarkts,
 - šoks.
- Aknu mazspēja, akūta saindēšanās ar alkoholu, alkoholisms.
- Zīdīšanas periods.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Laktacidoze

Laktacidoze ir reti sastopama, taču nopietna (liela mirstība, ja netiek veikta tūlītēja ārstēšana) vielmāiņas komplikācija, kas iespējama metformīna uzkrāšanās dēļ. Novērotie laktacidozes gadījumi ar metformīnu ārstētiem pacientiem bijuši pārsvarā cukura diabēta slimniekiem ar nozīmīgu nieru mazspēju. Laktacidozes sastopamību var un vajag mazināt, novērtējot arī citus saistītos riska faktorus, piemēram, sliktu diabēta kompensāciju, ketozi, ilgstošu badošanos, pārmērīgu alkohola lietošanu, aknu mazspēju un jebkuru ar hipoksiju saistītu stāvokli.

Diagnoze:

Laktacidoze izpaužas ar acidotisku aizdusu, vēdera sāpēm un hipotermiju, kurai seko koma.

Diagnosticiskās laboratoriskās atrades ir pazemināts asins pH, laktāta līmenis plazmā virs 5 mmol/l, palielināta anjonu atšķirība un laktāta/piruvāta attiecība. Ja ir aizdomas par metabolisko acidozi, metformīna lietošana ir jāpārtrauc un pacients nekavējoties jāhospitalizē (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Nieru darbība

Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, tāpēc pirms ārstēšanas sākšanas un regulāri pēc tam jānosaka seruma kreatinīna līmenis:

- vismaz reizi gadā pacientiem ar normālu nieru darbību,
- vismaz 2 – 4 reizes gadā pacientiem, kam seruma kreatinīna līmenis ir pie normas augšējās robežas, kā arī gados vecākiem pacientiem.

Pavājināta nieru darbība gados vecākiem pacientiem ir bieži un tā ir asimptomātiska. Īpaša piesardzība jāievēro gadījumos, kad var rasties nieru darbības traucējumi, piemēram, sākot ārstēšanu ar antihipertensīvu, diurētisku vai nesteroidālu pretiekaisuma līdzekli (NPL).

Jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana radioloģisko izmeklējumu laikā var izraisīt nieru mazspēju, tāpēc metformīna lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā un to drīkst atsākt ne ātrāk kā pēc 48 stundām un tikai pēc atkārtotas nieru darbības novērtēšanas, konstatējot, ka tā ir normāla.

Kirurģiska operācija

Metformīna hidrohlorīda lietošana jāpārtrauc 48 stundas pirms plānotās ķirurģiskās operācijas vispārējā, spinālā vai peridurālā anestēzijā. Terapija atsākama ne ātrāk kā 48 stundas pēc ķirurģiskās operācijas vai pēc enterālas barošanas atsākšanas un tikai tad, kad noskaidrots, ka nieru darbība ir normāla.

Bērniem un pusaudžiem

Pirms ārstēšanas sākšanas ar metformīnu jābūt apstiprinātai diagnozei – 2. tipa cukura diabēts. Gadu ilgušos kontrolētos klīniskos pētījumos netika novērota metformīna ietekme uz pubertāti un augšanu. Līdz šim nav veikti ilgtermiņa pētījumi šajā jomā, tādēļ ieteicams rūpīgi novērot iespējamo metformīna iedarbību uz iepriekš minētajiem parametriem.

Bērniem no 10 līdz 12 gadu vecumam

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar bērniem un pusaudžiem vecuma grupā no 10 līdz 12 gadiem tika iekļautas tikai 15 personas. Lai gan metformīna iedarbība un zāļu drošība neatšķirās par 12 gadiem jaunākiem un par 12 gadiem vecākiem bērniem, jāievēro īpaša piesardzība parakstot metformīnu 10 – 12 gadu veciem bērniem.

Citi norādījumi

- Visiem pacientiem jāturpina diētas ievērošana ar noteiktu ogļhidrātu uzņemšanas sadalījumu dienas laikā. Pacientiem ar lieko ķermeņa masu jāturpina mazkaloriju diēta.
- Regulāri jāveic parastās laboratoriskās pārbaudes diabēta gaitas kontrolei.
- Metformīns viens pats nekad neizraisa hipoglikēmiju, bet jāievēro piesardzība, kad to lieto kopā ar insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

VIENTLAICĪGA LIETOŠANA NAV IETEICAMA

Alkohols

Palielināts laktacidozes risks akūtas alkohola intoksikācijas gadījumā, īpaši

- badošanās vai nepietiekamas uztura uzņemšanas,
- aknu mazspējas gadījumā.

Jāizvairās no alkohola vai etilspirtu saturošu zāļu lietošanas.

Jodu saturošas kontrastvielas

Intravaskulāra jodu saturošu kontrastvielu ievadīšana var izraisīt nieru mazspēju, kas rada metformīna uzkrāšanos un laktacidozes risku.

Metformīna lietošana jāpārtrauc pirms izmeklējuma vai tā laikā un to drīkst atsākt ne ātrāk kā pēc 48 stundām un tikai pēc atkārtotas nieru darbības novērtēšanas, konstatējot, ka tā ir normāla.

VIENTLAICĪGA LIETOŠANA, KAD JĀIEVĒRO PIESARDZĪBA

Glikokortikosteroīdiem (sistēmiski un vietēji lietotiem), beta 2 agonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem ir iekšēja hiperglikēmiska darbība. Pacients par to ir jāinformē un biežāk jāpārbauda glikozes līmenis asinīs, īpaši ārstēšanas sākumā. Nepieciešamības gadījumā pretdiabēta zāļu deva jāpielāgo terapijas laikā ar citām zālēm un pēc to lietošanas pārtraukšanas.

AKE inhibitori var pazemināt glikozes līmeni asinīs. Nepieciešamības gadījumā pret diabēta zāļu deva jāpielāgo terapijas laikā ar citām zālēm un pēc to lietošanas pārtraukšanas.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Lietošana grūtniecības laikā

Līdz šim nav bijuši pieejami atbilstoši epidemioloģiski dati. Pētījumi dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz grūsnības gaitu, embrija vai augļa attīstību, dzemdībām vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Kad pacients plāno grūtniecības iestāšanos, kā arī grūtniecības laikā, cukura diabētu nedrīkst ārstēt ar metformīna hidrochlorīdu. Lai mazinātu ar glikozes līmeņa novirzēm asinīs saistītu augļa koplību risku, glikozes līmeņa uzturēšanai asinīs pēc iespējas tuvāk normālajam līmenim jāizmanto insulīns.

Lietošana zīdīšanas periodā

Metformīns izdalās žurku mātišu pienā. Šādi dati par cilvēku nav pieejami. Jāpieņem lēmums, vai pārtraukt zīdīšanu vai metformīna lietošanu, ņemot vērā zāļu nozīmīgumu mātei.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Metformīna hidrochlorīda monoterapija neizraisa hipoglikēmiju, tāpēc tā neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja metformīns tiek lietots kombinācijā ar citām pret diabēta zālēm (sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, insulīnu, repaglinīdu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādību vērtēšanā tiek izmantots šāds sastopamības iedalījums:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$),

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),

Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$),

Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$),

Ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Lietojot metformīnu, iespējamās tālāk minētās blakusparādības:

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti bieži:

Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā un ēstgribas zudums.

Šīs blakusparādības biežāk rodas ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu izzūd spontāni. Lai novērstu šos gastrointestinālos simptomus, metformīnu ieteicams lietot 2 vai 3 dalītās dienas devās ēdienreizi laikā vai pēc tām. Gastrointestinālās blakusparādības var mazināt arī lēna devas palielināšana.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži:

Garšas sajūtas pārmaiņas.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti:

Ādas reakcijas, piemēram, eritēma, nieze un nātrene.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti reti:

Ar metformīnu ilgstoši ārstētiem pacientiem novērota B₁₂ vitamīna uzsūkšanās samazināšanās ar pazeminātu tā līmeni serumā. To var uzskatīt par iespējamu megaloblastiskās anēmijas cēloni.

Ļoti reti:

Laktacidoze (0,03 gadījumi / 1000 pacientgadu; skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti:

Novirzes aknu funkcionālo testu rezultātos vai hepatīts, kas izzūd pēc metformīna hidrohlorīda lietošanas pārtraukšanas.

Neliels datu apjoms liecina, ka bērniem un pusaudžiem ir līdzīgs blakusparādību raksturojums kā pieaugušajiem.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot līdz 85 g metformīna devas, hipoglikēmija nav konstatēta, lai gan šādos apstākļos radusies laktacidoze. Stipra pārdozēšana vai vienlaicīgi riska faktori var izraisīt laktacidozi. Laktacidoze ir medicīniski neatliekami ārstējams traucējums, kas jānovērš slimnīcā. Efektīvākais laktāta un metformīna izvadīšanas veids ir hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

PERORĀLS PRETDIABĒTA LĪDZEKLIS

Farmakoterapeitiskā grupa: PERORĀLI HIPOGLIKEMIZĒJOŠI LĪDZEKĻI, BIGUANĪDI

ATĶ kods: A10BA02

Metformīns ir biguanīds ar antihiperglikēmisku darbību, kas pazemina gan bazālo, gan pēcēšanas glikozes līmeni plazmā. Tas nestimulē insulīna izdalīšanos un tāpēc neizraisa hipoglikēmiju.

Metformīns darbojas ar 3 mehānismu starpniecību:

- (1) glikozes veidošanās samazināšana aknās, nomācot glikoneoģenēzi un glikogenolīzi;
- (2) muskuļos paaugstinot jutību pret insulīnu, uzlabojot perifērisko glikozes uzņemšanu un izmantošanu;
- (3) glikozes uzsūkšanās kavēšana zarnās.

Metformīns stimulē glikogēna sintēzi šūnā, iedarbojoties uz glikogēna sintetāzi. Metformīns palielina visu membrānas glikozes transportētāju (GLUT) tipu transporta kapacitāti.

Cilvēka organismā neatkarīgi no ietekmes uz glikēmiju metformīns labvēlīgi iespaido lipīdu metabolismu. Novērots, ka kontrolētos, vidēji ilgos vai ilgstošos klīniskos pētījumos metformīns terapeitiskās devās mazina kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un triglicerīdu līmeni.

Klīniskā efektivitāte

Prospektīvā randomizētā (UKPDS) pētījumā noskaidrota intensīvas glikozes līmeņa kontroles asinīs labvēlīgā ietekme 2. tipa cukura diabēta gadījumā.

Rezultātu analīze pacientiem ar lieko svaru, kuri tika ārstēti ar metformīnu pēc neveiksmīgas diētas terapijas, parādīja:

- nozīmīgu jebkuru ar diabētu saistītu komplikāciju absolūtā riska samazināšanos (29,8 gadījumi / 1000 pacientgadu) salīdzinājumā ar diētas terapiju (43,3 gadījumi / 1000 pacientgadu), $p=0,0023$, un salīdzinot ar apvienotajām sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupām (40,1 gadījums / 1000 pacientgadu), $p=0,0034$;
- nozīmīgu ar diabētu saistītas mirstības absolūtā riska samazināšanos: metformīns 7,5 gadījumi / 1000 pacientgadu, tikai diēta 12,7 gadījumi / 1000 pacientgadu, $p=0,017$;
- nozīmīgu kopējās mirstības absolūtā riska samazināšanos: metformīns 13,5 gadījumi / 1000 pacientgadu, salīdzinot ar tikai diētu 20,6 gadījumi / 1000 pacientgadu ($p=0,011$),

un salīdzinot ar apvienotajām sulfonilurīnvielas atvasinājumu un insulīna monoterapijas grupām 18,9 gadījumi / 1000 pacientgadu, ($p=0,021$);

- nozīmīgu miokarda infarkta absolūtā riska samazināšanos: metformīns 11 gadījumi / 1000 pacientgadu, tikai diēta 18 gadījumi / 1000 pacientgadu ($p=0,01$).

Ja metformīns tiek lietots kā otrās izvēles terapija kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, labvēlīga ietekme uz klīnisko iznākumu nav pierādīta.

1. tipa cukura diabēta gadījumā metformīna hidrohlorīda un insulīna kombinācija lietota atsevišķiem pacientiem, taču šīs kombinācijas klīniskais ieguvums nav formāli noskaidrots.

Gadu ilgušos kontrolētos klīniskos pētījumos ar ierobežotu skaitu pacientu vecumā no 10 līdz 16 gadiem tika novērota līdzīga glikozes līmeni asinīs regulējoša iedarbība kā pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas metformīna devas lietošanas T_{max} tiek sasniegts 2,5 stundās. 500 mg vai 850 mg metformīna hidrohlorīda tabletes absolūtā bioloģiskā pieejamība veseliem cilvēkiem ir aptuveni 50 – 60%. Pēc perorālas devas lietošanas 20 – 30% neuzsūcas un izdalās ar izkārnījumiem.

Pēc perorālas lietošanas metformīna hidrohlorīda uzsūkšanās ir piesātināma un nepilnīga. Uzskata, ka metformīna uzsūkšanās farmakokinētika ir nelineāra.

Lietojot metformīnu parastajās devās un lietošanas shēmā, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 24 – 48 stundās un parasti tā nepārsniedz 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrolētos klīniskos pētījumos maksimālais metformīna līmenis plazmā (C_{max}) nepārsniedza 4 $\mu\text{g/ml}$, pat lietojot maksimālās devas.

Uzturs mazina metformīna uzsūkšanās apjomu un nedaudz to aizkavē. Pēc 850 mg metformīna hidrohlorīda devas lietošanas novēroja par 40% zemāku maksimālo koncentrāciju plazmā, par 25% mazāku AUC (laukumu zem līknes) un par 35 minūtēm ilgāku laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai plazmā. Šo samazinājumu klīniskā nozīme nav zināma.

Izkliede

Saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir niecīga. Metformīns iekļūst eritrocītos. Maksimālais līmenis asinīs ir zemāks nekā maksimālais līmenis plazmā, ko novēro apmēram vienlaikus. Eritrocīti, visticamāk, ir sekundārā izkļiedes vide. Vidējais V_d variēja no 63 līdz 276 l.

Metabolisms

Metformīns izdalās nemainītā veidā urīnā. Cilvēka organismā metabolīti nav atklāti.

Eliminācija

Metformīna nieru klīrenss ir $> 400 \text{ ml/min}$, kas liecina, ka metformīns tiek izvadīts glomerulārā filtrācijā un tubulārā sekrēcijā. Pēc perorālas devas lietošanas šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 6,5 stundas.

Ja ir traucēta nieru darbība, nieru klīrenss samazinās proporcionāli kreatinīna klīrensam, tādējādi eliminācijas pusperiods pagarinās, izraisot metformīna līmeņa paaugstināšanos plazmā.

Bērniem

Vienreizējas devas pētījums: bērniem tika novēroti tādi paši farmakokinētikas raksturlielumi kā veseliem pieaugušajiem, pētījuma laikā vienu reizi lietojot 500 mg metformīna hidrohlorīda.

Atkārtotu devu pētījums: lietojot 500 mg metformīna hidrohlorīda 2 reizes dienā 7 dienas, vidējā maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un AUC (laukums zem līknes) bija samazināts attiecīgi par apmēram 33% un 40% salīdzinājumā ar pieaugušiem diabēta slimniekiem, kas lietoja 500 mg metformīna hidrohlorīda 2 reizes dienā 14 dienas. Tā kā devas titrēšanu veic individuāli atkarībā no glikozes līmeņa asinīs, iepriekš minēto datu klīniskā nozīme ir neliela.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu bīstamību cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hipromeloze
Povidons K 25
Magnija stearāts (Ph. Eur.)
Makrogols 6000
Titāna dioksīds (E 171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Šīs zāles nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija plāksnīte:
Iepakojumi ar 30 apvalkotajām tabletēm,
Iepakojumi ar 60 apvalkotajām tabletēm,
Iepakojumi ar 120 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Berlin Chemie AG (Menarini Group)
Glienicke Weg 125
D-12489 Berlin
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

Metforal® 500 mg apvalkotās tabletes 00-1080

Metforal® 850 mg apvalkotās tabletes 00-1081

Saskaņots ZVA 29.12.2010.

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Metforal[®] 500 mg apvalkotās tabletes: 15.11.2000./02.02.2006./...2011.

Metforal[®] 850 mg apvalkotās tabletes: 15.11.2000./02.02.2006./...2011.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2009. gada jūlijs.