

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metforal 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 390 mg metformiinile.
INN.*Metforminum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett. Valge, ümar, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

II tüüpi diabeedi ravi, eelkõige ülekaalulistel patsientidel, kui ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei saavutata piisavat kontrolli vere suhkrusisalduse üle.

Täiskasvanutel võib Metforal'i 500 mg tablette kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.

Lastel ja noorukitel alates 10. eluaastast võib Metforal'i 500 mg tablette kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis insuliiniga.

Ülekaalulistel II tüüpi diabeediga patsientidel, kellel on metformiinvesinikkloriidi kasutatud esmavaliku ravimina pärast dieetravi ebaõnnestumist, on täheldatud diabeedi tüsistuste vähenemist (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud:

Monoteerapia ja kombinatsioon teiste suukaudsete diabeedivastaste toimeainetega

- Tavaliseks algannuseks on üks tablett 2...3 korda ööpäevas, võetuna toidukorra ajal või pärast sööki.

10...15 päeva järel tuleb annust kohandada vastavalt vere suhkrusisaldusele. Annuse järk-järguline suurendamine võimaldab seedetrakti taluvust parandada.

Maksimaalne soovitatav annus on 3 g metformiinvesinikkloriidi ööpäevas, võetakse jagatuna kolmes annuses.

- Kui patsient plaanitakse teiselt suukaudselt diabeedivastast toimeainelt üle viia metformiinile, tuleb katkestada teise toimeaine võtmine ja alustada metformiinvesinikkloriidi manustamist eespool nimetatud annuses.

Kombinatsioon insuliiniga

Parema kontrolli saavutamiseks vere suhkrusisalduse üle võib kasutada metformiinvesinikkloriidi ja insuliini kombineeritud ravi. Metformiinvesinikkloriidi manustatakse tavalises algannuses üks tablett 2 või 3 korda ööpäevas, kuid insuliini annust reguleeritakse vastavalt mõõdetud veresuhkru väärtustele.

Eakad

Neerufunktsiooni võimaliku häirumise tõttu eakatel tuleb metformiinvesinikkloriidi annust kohandada vastavalt neerufunktsiooni näitajatele. Vajalik on neerufunktsiooni näitajate regulaarne hindamine (vt lõik 4.4.).

Lapsed:

Monoteraapia ja kombinatsioonravi insuliiniga

- Metforal 500 mg võib kasutada lastel alates 10. eluaastast ja noorukitel.
- Tavaline algannus on üks õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas söögi ajal või pärast sööki.

Pärast 10 kuni 15 päeva möödumist tuleb annust kohandada vastavalt veresuhkru mõõtmise tulemustele. Aeglane annuse suurendamine võib parandada ravimi gastrointestinaalset taluvust. Maksimaalne soovitatud metformiinvesinikkloriidi annus on 2 g ööpäevas, jaotatuna kaheks või kolmeks manustamise korraks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline prekooma.
- Neerupuudulikkus või neerufunktsiooni häirumine (kreatiniini kliirens < 60 ml/min).
- Ägedad haigusseisundid, mis võivad mõjutada neerufunktsiooni, näiteks:
 - dehüdratsioon,
 - raske infektsioon,
 - šokk.
- Jodeeritud kontrastainete veenisisene manustamine (vt lõik 4.4).
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada kudede hüpoksiat, näiteks:
 - südame- või hingamispuudulikkus,
 - hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt,
 - šokk.
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos

Laktatsidoos on harv, kuid raske (kohese ravi puudumisel on suurem suur) metaboolne komplikatsioon, mis võib tekkida metformiini kuhjumise tõttu. Teatatud laktatsidoosi juhtumid metformiini kasutataval patsientidel on esinenud peamiselt märkimisväärse neerupuudulikkusega diabeetikutel. Laktatsidoosi esinemist saab ja tuleb vähendada, hinnates ka teisi kaasnevaid riskifaktoreid, mille hulka kuuluvad näiteks halvasti kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline nälgimine, alkoholi liigtarbimine, maksapuudulikkus ja igasugune hüpoksiaga kaasnev haigusseisund.

Diagnoosimine

Mittespetsiifiliste tunnuste puhul nagu lihaskrambid koos seedehäiretega, kõhuvalu ja raske astenia tuleb arvestada laktatsidoosi riskiga.

Laktatsidoosi iseloomustavad atsidoosne düspnoe, kõhuvalu ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Diagnostilisteks laboratoorseteks leidudeks on vere pH langus, plasmas laktaadi sisaldus üle 5 mmol/l ja anioonivaeguse ning laktaadi/püruvaadi suhte suurenemine. Kui kahtlustatakse metaboolset atsidoosi, tuleb metformiini manustamine katkestada ja patsient kohe hospitaliseerida (vt lõik 4.9).

Arstid peaksid hoiatama patsiente laktatsidoosi riski ja sümptomite osas.

Neerufunktsioon

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt määrata kreatiniini kliirensit (seda on võimalik määrata seerumi kreatiniini taseme järgi Cockcroft-Gault'i valemi abil):

- normaalse neerufunktsiooniga patsientidel vähemalt kord aastas;
- patsientidel, kelle seerumi kreatiniini kliirensi tase on normaalväärtuse alumise piiri lähedal ning eakatel vähemalt 2...4 korda aastas.

Neerufunktsiooni nõrgenemine eakatel patsientidel on sageli asümptomaatiline. Eriti ettevaatlik tuleb olla olukordades, kus võib tekkida neerufunktsiooni häirumine, näiteks ravi alustamisel hüpertensioonivastase, diureetilise või mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA).

Jodeeritud kontrastainete manustamine

Jodeeritud kontrastainete veenisisene manustamine radioloogilistes uuringutes võib põhjustada neerupuudulikkust. See võib põhjustada metformiini kuhjumist, mis suurendab laktatsidoosi riski. Metformiini manustamine tuleb katkestada enne vastavat uuringut või selle aja ja mitte alustada seda uuesti enne 48 tunni möödumist uuringust ning ainult siis, kui neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on tunnistanud normaalseks (vt lõik 4.5).

Kirurgia

Metformiini manustamise peab katkestama 48 tundi enne plaanilist operatsiooni, mille puhul kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi ei tohi alustada mitte enne, kui operatsioonist on möödunud 48 tundi või kui patsient on jälle võimeline suu kaudu sööma, ning ainult siis, kui on kindlaks tehtud, et neerufunktsioon on normaalne.

Teised ettevaatusabinõud

- Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieeti koos süsivesikute tarbimise ühtlase jaotamisega kogu päeva jooksul. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama vähendatud energiasisaldusega dieeti.
- Diabeedi jälgimiseks tuleb regulaarselt teha laboratoorseid uuringuid.
- Metformiin üksi ei põhjusta hüpoglükeemiat, kuid ettevaatlik tuleb olla selle kasutamisel kombinatsioonis insuliini või teiste suukaudsete diabeediravimitega (nt sulfonüüluureate ja meglitiniididega).

Lapsed

Enne ravi alustamist metformiiniga peab II tüüpi diabeedi diagnoos olema kinnitatud.

Üheaastaste kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud metformiini kasutamisel toimet kasvule ja puberteedile. Kuna aga pikaajalised uuringud selle kohta puuduvad, siis tuleb patsiente selles suhtes hoolikalt jälgida. Üheaastase kestusega kontrollitud kliiniliste uuringute käigus ei täheldatud metformiini mõju kasvule ja puberteedile, kuid pikaajalised andmed nende konkreetsete punktide osas ei ole kättesaadavad. Seetõttu tuleb metformiiniga ravitavaid lapsi, eriti eelpuberteediealisi lapsi selles suhtes hoolikalt jälgida.

Lapsed vanuses 10...12 eluaastat

Ainult 15 isikut vanuses 10...12 eluaastat osales kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi lastel ja noorukitel. Ehkki metformiini efektiivsus ja ohutus ei erinenud nendel lastel võrreldes vanemate laste ja noorukitega, tuleb olla kasutamise lastel vanuses 10...12 eluaastat eriti ettevaatlik.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

KOOSMANUSTAMIST EI SOOVITATA

Alkohol

Äge alkoholimürgistus on seotud suurenenud laktatsidoosi tekke ohuga, eelkõige järgmistel juhtudel:

- nälgimine või alatoitus,
- maksapuudulikkus.

Väldi alkoholi või alkoholi sisaldavate ravimite tarbimist.

Jodeeritud kontrastained

Jodeeritud kontrastainete veenisisene manustamine võib viia neerupuudulikkuse tekkimiseni, mis põhjustab metformiini kuhjumist ja suurenenud laktatsidoosi tekkimise riski.

Metformiinravi peab katkestama enne protseduuri või selle ajal. Seda ei tohi uuesti alustada enne 48 tunni möödumist ning alles siis, kui neerutalitlust on uuesti hinnatud ja see on normaalne (vt lõik 4.4).

Kasutamisel ettevaatusabinõusid vajavad kombinatsioonid

- *Ravimid, millel esineb oluline hüperglükeemiline aktiivsus (nagu glükokortikoidid (süsteemselt ja paiksest manustatuna) ja sümpatomimeetikumid):*

Vajalik võib olla sagedasem vere glükoosisisalduse jälgimine, eriti ravi alguses. Vajadusel kohandada metformiini annust ravi ajal nende ravimitega ja pärast selle lõpetamist.

- *Diureetikumid, eeskätt lingudiureetikumid, võivad suurendada laktatsidoosi riski, sest võivad vähendada neerufunktsiooni.*

- *Ravimid, mida transpordib orgaaniliste katioonide transporter-2 (OCT2), näiteks ranolasiin või tsimetidiin:*

Metformiini (kasutatuna 1000 mg kaks korda ööpäevas) plasmakontsentratsioon suurenes 1,4 ja 1,8 korda teist tüüpi diabeediga isikutel, kes samaaegselt kasutasid ranolasiini vastavalt 500 mg ja 1000 mg kaks korda ööpäevas.

Seitsme terve vabatahtlikuga läbi viidud uuring näitas, et tsimetidiini annuse 400 mg kaks korda päevas toimet suurenes metformiini süsteemne ekspositsioon (AUC) 50% ja C_{max} 81%.

Seetõttu peab hoolikalt jälgima veresuhkru taset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piires ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid katioonaktiivseid ravimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kontrollimata rasedusaegse diabeediga (gestatsiooni- või permanentsega) kaasneb kaasasündinud väärarengute ja perinataalse surma riski suurenemine.

Piiratud andmed metformiini kasutamisest raseduse ajal ei viita suurenenud kongenitaalsete väärarengute suurenenud riskile. Loomkatsetes ei ole ilmnenud kahjulikke toimeid rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Kui patsient plaanib rasestuda, samuti raseduse ajal, on soovitatav, et diabeeti ei ravita metformiiniga, vaid vere suhkrusisalduse hoidmiseks võimalikult lähedal normaalsele tasemele tuleb kasutada insuliini, et vähendada ebanormaalsest vere suhkrusisaldusest põhjustatud loote väärarengute tekke riski.

Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Ravitud emade poolt rinnaga toidetud vastsündinutel/imikutel ei ole metformiini kõrvaltoimeid täheldatud. Kuna andmed on piiratud, ei ole metformiinravi ajal rinnaga toitmine siiski soovitatav. Otsuse tegemisel, kas lõpetada lapse rinnaga toitmine, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ning lapsel tekkida võivate potentsiaalsete kõrvaltoimete riski.

Fertiilsus

Isaste või emaste rottide fertiilsust ei mõjutanud metformiini nii kõrge kui 600 mg / kg / päevas annuse manustamine, mis on ligikaudu kolm korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatud päevasest annusest põhinedes kehapiinna võrdlusel.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Metformiini monoterapia ei põhjusta hüpoglükeemiat ja seetõttu Metforal 500 mg ei oma või omab ebaolulist toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski peavad patsiendid olema teadlikud hüpoglükeemia tekkimise riskist, kui metformiini kasutatakse koos teiste diabeedivastaste toimeainetega (näiteks sulfonüüluuread, insuliin või meglitiniidid).

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal metformiiniga võivad esineda järgmised kõrvaltoimed. Esinemissagedused on määratud järgmiselt:

Kõrvaltoimete esinemissageduse hindamisel on aluseks võetud järgmine jaotus:

Väga sage: ($\geq 1/10$)
Sage: ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt: ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv: ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv: ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Metformiini kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv :

laktatsidoos (0,03 juhtu/1000 patsiendi-aasta kohta, vt lõik 4.4).

Patsientidel, keda on ravitud pikka aega metformiiniga, on täheldatud vitamiini B₁₂ imendumise vähenemist koos selle sisalduse vähenemisega seerumis. See võib olla megaloplastilise aneemia võimalik põhjus. Sellist etioloogiat soovitatakse kaaluda, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia.

Närvisüsteemi häired

Sage:

Maitsetundlikkuse häired

Seedetrakti häired

Väga sage:

Gastrointestinaalsed häired nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu langus.

Need kõrvaltoimed ilmnevad kõige sagedamini ravi alguses ja enamikel juhtudel mööduvad iseenesest. Et vältida nende seedetrakti sümptomite tekkimist, soovitatakse metformiini päevaannus jagada kaheks või kolmeks üksikannuseks ja võtta toidukorra ajal või pärast sööki. Annuse järkjärguline suurendamine võimaldab seedetrakti taluvust parandada.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv:

Nahareaktsioonid nagu erüteem, sügelus ja nõgestõbi.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv:

Üksikud teated kõrvalekallete kohta maksatalitluse analüüsides või hepatiit, mis kaob metformiini ravi peatamisel.

Lapsed

Avaldatud ja turuletulekujärgsetes ning kontrollitud kliinilistes uuringutes piiratud pediaatrilisel populatsioonil (10 kuni 16 eluaastat, ravitud 1 aasta jooksul) oli teatatud kõrvaltoimete profiil sarnane täiskasvanutel esinevaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Hüpaglükeemiat ei ole täheldatud metformiinvesinikkloriidi annustega kuni 85 g, kuigi sellistel juhtudel on esinenud laktatsidoosi. Suur metformiini üleannustamine või kaasuvad riskid võivad põhjustada laktatsidoosi. Laktatsidoos vajab vältimatut abi ja seda tuleb ravida haiglas. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: suukaudsed vere glükoosisisaldust vähendavad ained, välja arvatud insuliinid, biguaniidid

ATC-kood: A10BA02

Toimemehhanism

Metformiin võib toimida kolme mehhanismi kaudu:

- (1) glükoosi tootmise vähendamine maksas glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi inhibeerimise teel;
- (2) lihastes insuliinitundlikkuse suurendamine, mis parandab perifeerse glükoosi omastamist ja utiliseerimist;
- (3) glükoosi soolest imendumise aeglustamine.

Metformiin stimuleerib rakusisest glükogeeni sünteesi, toimides glükogeeni süntaasile. Metformiin suurendab membraansete glükoosi transporterite (GLUT) kõikide tüüpide transpordivõimet.

Farmakodünaamilised toimed

Metformiin on hüperglükeemiavastase toimega biguaniid, mis vähendab nii basaalselt kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Ta ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seega ei põhjusta hüpaglükeemiat.

Inimeste puhul on metformiinil selle glükeemilisest toimest sõltumata soodsad toimed lipiidide metabolismile. Seda on näidatud terapeutiliste annustega kontrollitud keskmise kuni pikaajalise kestusega kliinilistes uuringutes: metformiin vähendab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust.

Metformiini kasutamist seostati kliinilistes uuringutes kas stabiilse kehakaaluga või tagasihoidliku kaalulangusega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on kinnitanud vere suhkrusisalduse tõhusa kontrolli pikaajalist kasu II tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel.

Ülekaalulisi patsiente raviti metformiiniga pärast seda, kui ainult dieet ei osutunud piisavaks. Ravitulemuste analüüs näitas järgmist:

- igasuguste diabeedi tüsistuste absoluutse riski oluline vähenemine metformiinvesinikkloriidi grupis (29,8 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0023$), ja võrreldes sulfonüüluurea kombineeritud ravi ning insuliini monoterapia gruppidega (40,1 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0034$);
- diabeedist tingitud suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidi grupis 7,5 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 12,7 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,017$);
- üldise suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidi grupis 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieediga 20,6 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$) ja võrreldes sulfonüüluurea kombineeritud ravi ja insuliini monoterapia gruppidega 18,9 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutse riski oluline vähenemine: metformiinvesinikkloriidi grupis 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 18 juhtu/1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Metformiinvesinikkloriidi kasutamisel teise rea ravimina kombinatsioonis sulfonüüluureaga ei ole kliinilistes tulemustes eeliseid leitud.

I tüüpi diabeedi puhul on metformiinvesinikkloriidi ja insuliini kombinatsiooni valitud patsientidel kasutatud, kuid selle kombinatsiooni kliinilised eelised ei ole ametlikult kinnitatud.

Lapsed

Kontrollitud 1-aastase kestusega kliinilistes uuringutes on piiratud arvul lastel vanuses 10-16 eluaastat saadud samasugune vastus glükeemilise kontrolli osas nagu täiskasvanutel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast metformiini annuse suukaudset manustamist saabub T_{max} 2,5 tunniga. 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus on tervetel isikutel ligikaudu 50–60%. Pärast suukaudset manustamist oli väljaheites leiduv imendumata osa 20–30%.

Pärast suukaudset manustamist on metformiini imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiini imendumise farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiini soovitud annuste ja annustamisrežiimide puhul saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas 24–48 tunni jooksul ja on üldiselt alla 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiini maksimaalne plasmataase (C_{max}) isegi maksimaalsete annuste puhul 4 µg/ml.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja aeglustab seda vähesel määral. Metformiinvesinikkloriidi 850 mg annuse suukaudse manustamise järel täheldati 40% madalamat maksimaalset plasmakontsentratsiooni, AUC (kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala) 25% vähenemist ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saavutamiseks kuluva aja pikenemist 35 minuti võrra. Nende leidude kliiniline olulisus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiinvesinikkloriid jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ja see saabub ligikaudu samal ajal. Vere punalibled on ilmselt teiseks jaotumisruumiks. Keskmine jaotusruumala (V_d) oli vahemikus 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

Metformiin eritub uriiniga muutumatul kujul. Inimestel ei ole metaboliite tuvastatud.

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, mis näitab, et metformiin elimineeritakse glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarsekretsiooni teel. Suukaudse annuse manustamise järel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerufunktsiooni kahjustuse puhul väheneb renaalne kliirens proportsionaalselt kreatiniini kliirensiga ja seega pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg, mis põhjustab metformiini tõusnud taset plasmas.

Lapsed

Uuring üksikannusega: Pärast 500 mg metformiinvesinikkloriidi üksikannuse manustamist oli lastel farmakokineetiline profiil samasugune kui täiskasvanutel.

Uuring korduvannusega: Andmed piirduvad ühe uuringuga. Pärast korduvate metformiinvesinikkloriidi annuste, 500 mg kaks korda päevas seitsme päeva jooksul, manustamist oli laste maksimaalne plasmakontsentratsioon C_{max} ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) vähenenud ligikaudu 33% ja 40%, võrreldes täiskasvanutega, kes said vastavalt korduvannuseid 500 mg kaks korda päevas 14 päeva jooksul. Et annus on individuaalselt kohandatud glükeemilise kontrolli alusel, on sellel vaid piiratud kliiniline tähtsus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Hüpromelloos,

Povidoon K 25,

Magneesiumstearaat (Ph. Eur) [taimne],

Õhuke polümeerikate:

Hüpromelloos,

Makrogool 6000,

Titaandioksiid (E 171).

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblister

Pakendis 30, 60 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. Müügi loa hoidja

BERLIN-CHEMIE AG

(MENARINI GROUP)

Glienicker Weg 125

12489 Berliin

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

348501

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

08.06.2001/10.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014