

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

METFORAL 1000 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1000 mg metformiinvesinikkloriidi, mis vastab 780 mg metformiinile.

INN. *Metforminum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, kaksikkumer, piklik, õhukese polümeerikattega tablett, poolitusmärgiga tableti ühel ja poolitusjoonega teisel pool.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- Täiskasvanutel võib Metforal`i kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga.
- Üle 10 aastastel lastel ja noorukitel võib Metforal`i kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis insuliiniga.

Ülekaalulistel II tüüpi diabeediga täiskasvanud 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 antidiabeetiliste ravimitega

Tavaline algannus on 500 või 850 mg metformiinvesinikkloriidi 2 või 3 korda päevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki.

10 kuni 15 päeva pärast ravi algust kohandatakse annust vastavalt vere glükoosisisaldusele.

Aeglane annuse suurendamine võib parandada gastrointestinaalset taluvust.

Nendel patsientidel, kes saavad metformiinvesinikkloriidi suures annuses (2...3 grammi ööpäevas) võib asendada kaks 500 mg metformiinvesinikkloriidi õhukese polümeerikattega tabletti ühe Metforal 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletiga.

Metformiinvesinikkloriidi maksimaalne soovitatav annus on 3 g ööpäevas, jagatuna kolmeks annuseks.

Kui toimub üleviimine teiselt suukaudselt antidiabeetiliselt toimeainelt, siis on vajalik eelnev ravi katkestada ja asendada ülalpool mainitud metformiinvesinikkloriidi annusega.

Kombinatsioon insuliiniga

Metformiinvesinikkloriidi ja insuliini võib kasutada kombineeritud ravis, et saavutada paremat kontrolli vere glükoosisisalduse üle. Metformiinvesinikkloriidi antakse tavalises algannuses, mis on 500 või 850 mg 2 või 3 korda päevas, samas kui insuliini annust kohandatakse vastavalt vere glükoosisisalduse väärtustele.

Eakad

Võimaliku neerutalitluse alanemise tõttu eakatel tuleb metformiinvesinikkloriidi annust kohandada neerutalitluse alusel. Vajalik on neerutalitluse regulaarne hindamine (vt lõik 4.4).

Lapsed

Monoteraapia ja kombinatsioon insuliiniga

- Metforal 1000 mg võib kasutada üle 10 aastastel lastel ja noorukitel.
- Tavaline algannus on 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi üks kord ööpäevas, manustatuna söögi ajal või pärast sööki.

Pärast 10 kuni 15 päeva möödumist tuleb annust kohandada vastavalt vere glükoosisisaldusele. Aeglane annuse suurendamine võib parandada ravimi gastrointestinaalset taluvust. Metformiinvesinikkloriidi maksimaalne soovitatav annus on 2 g ööpäevas, jagatuna kaheks või kolmeks annuseks.

Manustamisviis

Et tabletil on ühel küljel poolitusmärk, võib õhukese polümeerikattega tablette poolitada nagu muid tablette, kas kahe käe vahel või asetades tableti kõvale pinnale, sügavama poolitusmärgiga pool allpool, ja vajutades põidlagaga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Diabeetiline ketoatsidoos, diabeetiline prekooma.
- Neerupuudulikkus või neerutalitluse häire (kreatiniini kliirens < 60 ml/min).
- Ägedad seisundid, mis võivad mõjutada neerutalitlust, nagu dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk.
- Äge või krooniline haigus, mis võib põhjustada koe hüpoksiat, nagu südame- või hingamispuudulikkus, hiljuti läbipõetud müokardiinfarkt, šokk.
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgitus, alkoholism.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Laktatsidoos

Laktatsidoos on harvaesinev, kuid tõsine metaboolne tüsistus (suur suremus kohese ravi puudumisel), mis võib tekkida metformiini akumulatsioonil. Teatatud laktatsidoosi juhud metformiinraviga patsientidel ilmnesid eelkõige olulise neerupuudulikkusega diabeetilistel patsientidel. Laktatsidoosi esinemissagedust saab ja tuleks vähendada, hinnates ka teisi riskifaktoreid, nagu halvasti kontrollitud suhkurtõbi, ketoos, pikaajaline paastumine, ülemäärane alkoholitarbimine, maksapuudulikkus ja kõik hüpoksiaga seotud seisundid.

Diagnoos

Laktatsidoosi ohtu tuleb arvestada kui esinevad mittespetsiifilised sümptomid nagu lihaskrambid koos seedehäiretega, nagu kõhuvalu ja raske asteenia.

Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Diagnostilised laboratoorsed leiud on vere vähenenud pH, plasma laktaadisisaldus > 5 mmol/l ning suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe. Kui kahtlustatakse metaboolset atsidoosi, peab metformiinravi lõpetama ja patsiendi kohe hospitaliseerima (vt lõik 4.9).

Arstid peaksid hoiatama patsiente laktatsidoosi riski ja sümptomite osas.

Neerutalitlus

Et metformiini eritub neerude kaudu, tuleb enne ravi algust ja pärast seda regulaarselt määrata kreatiniini kliirensit (selle saab arvutada seerumi kreatiniinisaldusest Cockcrofti-Gaulti valemi abil):

- vähemalt üks kord aastas normaalse neerutalitlusega patsientidel;
- vähemalt 2...4 korda aastas patsientidel, kelle kreatiniini kliirensi tase on normi alumisel piiril ning eakatel patsientidel.

Vähenenud neerutalitlus esineb eakatel patsientidel sageli ja on asümptomaatiline. Eriline ettevaatus on vajalik olukordades, kus neerutalitlus võib kahjustuda, nagu näiteks antihüpertensiivse, diureetilise ravi alguses või alustades ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA).

Joodi sisaldavate kontrastainete manustamine

Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine radioloogilistes uuringutes võib põhjustada neerupuudulikkust. See võib põhjustada metformiini kuhjumist, mis suurendab laktatsidoosi riski. Metformiini ravi tuleb katkestada enne uuringut või uuringu ajal. Seda ei tohi alustada uuesti enne 48 tunni möödumist ning alles siis, kui neerutalitlust on uuesti hinnatud ja see on normaalne (vt lõik 4.5).

Kirurgia

Metformiini ravi tuleb katkestada 48 tundi enne elekttiivseid operatsioone, mille puhul kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi ei tohi alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või pärast suukaudse toitumise jätkamist ja ainult normaalse neerutalitluse korral.

Teised ettevaatusabinõud

- Kõik patsiendid peavad jätkama oma dieedi pidamist regulaarse süsivesikute tarbimise jaotamisega päeva jooksul. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama kalorivaest dieeti.
- Tavapäraseid laboriteste suhkurtõve jälgimiseks tuleb teha regulaarselt.
- Metformiini ei põhjusta hüpotüüreemiat, kuid tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel kombinatsioonis insuliini või muu suukaudse diabeedivastase ravimiga (nt sulfonüüluuread või meglitiniidid).

Lapsed

Enne ravi alustamist metformiiniga peab II tüüpi suhkurtõve diagnoos olema kinnitatud. Ühe-aastase 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 eelpuberteedialisi lapsi selles suhtes hoolikalt jälgida.

Lapsed vanuses 10...12 eluaastat:

Lastel ja noorukitel läbi viidud kliinilistesse uuringutesse kaasati ainult 15 osalejat vanuses 10...12 aastat. Ehkki metformiini tõhusus ja ohutus neil lastel ei erinenud tõhususest ja ohutusest vanematel lastel ja noorukitel, soovitatakse olla eriti ettevaatlik metformiini määramisel lastele vanuses 10...12 eluaastat.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Äge alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti

- paastumise või alatoitumuse korral,
- maksapuudulikkuse korral.

Vältida alkoholsete jookide või alkoholi sisaldavate ravimite kasutamist.

Joodi sisaldavad kontrastained

Joodi sisaldavate kontrastainete intravaskulaarne manustamine võib põhjustada neerupuudulikkust, mis viib metformiini akumulierumisele ja laktatsidoosi suurenenud riskile.

Metformiinravi tuleb katkestada 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 paikset 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, eriti lingudiureetikumid, võivad suurendada laktatsidoosi riski neerutalitlust vähendava potentsiaali tõttu.

Ravimid, mida transpordib orgaaniliste kationide transporter-2 (OCT2), näiteks ranolasiin või tsimetidiin

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

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

Seetõttu peab hoolikalt jälgima vere glükoositaset ning kaaluma annuse korrigeerimist soovitatava annusevahemiku piirides ja diabeedi ravi muutmist, kui samaaegselt manustatakse tubulaarsekretsiooni teel elimineeruvaid kationaktiivseid ravimeid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kontrollimatu suhkurtõbi raseduse ajal (gestatsiooniline või püsiv) on seotud kaasasündinud väärarendite ja perinataalse suremuse suurenenud riskiga.

Piiratud andmed metformiini kasutamise kohta rasedatel naistel ei viita kaasasündinud väärarendite suurenenud riskile. Loomkatsetes ei ilmne kahjulikku toimet rasedusele, embrüo või loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule.

Kui patsient planeerib rasedust või on juba rase, ei soovitata suhkurtõbe ravida metformiiniga, vaid tuleb kasutada insuliini vere glükoosisisalduse hoidmiseks võimalikult lähedal normaalsele, et vähendada loote väärarendite riski.

Imetamine

Metformiin eritub inimese rinnapiima. Ravitud emade rinnapiima saavatel vastasündinutel/imikutel metformiini kõrvaltoimeid ei täheldatud. Et kättesaadaval on ainult piiratud andmed, ei soovitata siiski ravi ajal metformiiniga imetada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine, arvestades imetamise kasu ja võimalikku kõrvaltoimete riski lapsele.

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 hüperglükeemiat ja sellepärast ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Siiski tuleb patsiente hoiatada võimaliku hüperglükeemia riski eest, kui metformiini kasutatakse kombinatsioonis teiste antidiabeetiliste ravimitega (nt sulfonüüluuread, insuliin või meglitiniidid).

4.8 Kõrvaltoimed

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

väga sage: $\geq 1/10$

sage: $\geq 1/100$, $< 1/10$

aeg-ajalt: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

harv: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

väga harv: $< 1/10\ 000$

teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv:

- Laktatsidoos (vt lõik 4.4).

- B₁₂-vitamiini imendumise vähenemine koos sisalduse vähenemisega seerumis pikaajalise metformiini kasutamise korral. Sellist etioloogiat soovitatakse kaaluda, kui patsiendil esineb megaloblastiline aneemia.

Närvisüsteemi häired

Sage: maitsetundlikkuse häire.

Seedetrakti häired

Väga sage: gastrointestinaalsed häired, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu ja söögiisu kadumine. Need kõrvaltoimed ilmnevad tavaliselt ravi algul ja enamikul juhtudest lahenevad iseenesest. Nende vältimiseks soovitatakse võtta metformiini 2...3 korda päevas söögi ajal või järel. Annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada gastrointestinaalset taluvust.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: üksikud teated kõrvalekallete kohta maksatalitluse analüüsides või hepatiit, mis laheneb ravi peatamisel metformiiniga.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga harv: nahareaktsioonid nagu erüteem, sügelus, urtikaaria.

Lapsed

Avaldatud ja turuletulekujärgsetes ning kontrollitud kliinilistes uuringutes piiratud pediatrilisel populatsioonil (10...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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Isegi kuni 85 g metformiinväinikloriidi annustega ei ole hüpoglükeemiat täheldatud, kuid nendes tingimustes on esinenud laktatsidoos. Suur metformiini üleannus või kaasnevad riskitegurid võivad viia laktatsidoosini. Laktatsidoos on meditsiiniline erakorraline seisund, mida tuleb ravida haiglas. Kõige efektiivsem meetod laktaadi ja metformiini eemaldamiseks on hemodialüüs.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vere glükoosisisaldust vähendavad ained, välja arvatud insuliinid, biguaanidid,
ATC-kood: A10BA02.

Toimemehhanism

Metformiin võib avaldada toimet kolme mehhanismi kaudu:

- (1) glükoosi tootmise vähendamine maksas, inhibeerides glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi;
- (2) insuliinitundlikkuse suurendamine lihastes, parandades perifeerset glükoosi haaramist ja kasutamist;
- 3) glükoosi imendumise pikendamine soolest.

Metformiin stimuleerib glükogeeni rakusisest sünteesi, mõjutades glükogeeni süntetaasi.

Metformiin suurendab kõikide seni teadaolevate glükoosi transporterite (GLUT-id) transpordivõimet.

Farmakodünaamilised toimed

Metformiin on antihüperglükeemilise toimega biguaanid, mis vähendab nii basaalselt kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Ta ei stimuleeri insuliini sekretsiooni ja seepärast ei põhjusta hüperglükeemiat.

Metformiinil on inimeste puhul soodne toime lipiidide ainevahetusele sõltumata toimest glükeemiale. Seda on näidatud terapeutilistes annustes kontrollitud, keskmistes või pikaajalistes kliinilistes uuringutes: metformiin alandab üldkolesterooli taset, LDL kolesterooli taset ja triglütseriidide taset.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Prospektiivne randomiseeritud uuring (UKPDS) on näidanud intensiivse vereglükoosi kontrollimise pikaajalist kasu II tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel.

Metformiinvesinikkloriidi ravitulemuste analüüsimine ülekaalulistel patsientidel (pärast dieetravi ebaõnnestumist) näitas:

- suhkurtõve tüsistuste absoluutse riski olulist vähenemist metformiinvesinikkloriidi rühmas (29,8 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0023$) ning kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapiaga rühmaga (40,1 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,0034$);
- suhkurtõvega seotud suremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinvesinikkloriidiga 7,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 12,7 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldise suremuse absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinvesinikkloriidiga 13,5 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 20,6 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,011$) ning kombineeritud sulfonüüluurea ja insuliini monoterapiaga rühmaga 18,9 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutse riski olulist vähenemist: metformiinvesinikkloriidiga 11 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieediga 18 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta ($p = 0,01$).

Metformiinvesinikkloriidi kasutamisel teise rea ravimina kombinatsioonis sulfonüüluureaga ei täheldatud paremust kliiniliste lõpptulemuste osas.

I tüüpi suhkurtõvega patsientidel on metformiinvesinikkloriidi kombinatsioonis insuliiniga kasutatud valitud patsientidel, kuid selle kombinatsiooni kliinilist kasu pole formaalselt kindlaks tehtud.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset metformiinvesinikkloriidi manustamist on T_{max} 2,5 tundi. Absoluutne biosaadavus 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti puhul on tervetel inimestel ligikaudu 50...60%. Pärast suukaudset manustamist oli roojast leitud imendumata fraktsioon 20...30%.

Suukaudse manustamise järel on metformiini imendumine küllastatav ja ebatäielik. Arvatakse, et metformiini farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiinvesinikkloriidi soovitatavate annuste ja annustamisskeemidega saavutatakse plasma tasakaalukontsentratsioonid 24...48 tunniga ja tavaliselt on need alla 1 mikrogrammi/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei tõusnud metformiini maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) üle 4 mikrogrammi/ml isegi maksimaalsete annuste korral.

Toit vähendab metformiini imendumise ulatust ja aeglustab seda veidi. 850 mg metformiinvesinikkloriidi annuse manustamise järel täheldati maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemist 40%, AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) vähenemist 25% ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks vajaliku aja pikenemist 35 minuti võrra. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on ebaoluline. Metformiin jaotub erütrotsüütidesse. Maksimaalne kontsentratsioon veres on madalam kui plasmas ja saavutatakse ligikaudu samal ajal. Erütrotsüüdid on tõenäoliselt teiseks jaotumisruumiks. Keskmise jaotusruumala (V_d) on vahemikus 63...276 liitrit.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Metformiini renaalne kliirens on > 400 ml/min, viidates eliminatsioonile glomerulaarse filtratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni kaudu. Suukaudse manustamise järel on terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Kahjustatud neerutalitluse korral on renaalne kliirens aeglustunud proportsionaalselt kreatiini kliirensiga ja seega on eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud, viies metformiinisalduse suurenemisele plasmas.

Lapsed

Uuring üksikannusega: 500 mg metformiinvesinikkloriidi üksikannuse manustamise järel oli lastel farmakokineetiline profiil samasugune kui tervetel täiskasvanutel.

Uuring korduvannustega: andmed piirduvad ühe uuringuga. Korduvate 500 mg metformiinvesinikkloriidi annuste kaks korda päevas manustamise järel lastele seitsme päeva jooksul olid plasma maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) vähenenud vastavalt ligikaudu 33% ja 40% võrreldes suhkurtõvega täiskasvanutega, kes said 500 mg korduvannuseid 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, korduvtoksilisuse, 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 kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblister.

Pakend sisaldab 10, 30, 60, 90 või 120 õhukese polümeerikattega tabletti.

Haiglapakend sisaldab 600 (20 x 30) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratori Guidotti S.p.A.

Via Livornese, 897

56122 La Vettola (Pisa)

Itaalia

8. MÜÜGILOA NUMBER

468805

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.03.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18.11.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014