

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GLUCOPHAGE 1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 780 mg metforminy.

Wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, owalne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym po obu stronach tabletki i napisem „1000” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u pacjentów z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

- U dorosłych preparat Glucophage 1000 mg tabletki powlekane można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U młodzieży i dzieci powyżej 10 lat życia preparat Glucophage 1000 mg tabletki powlekane może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą leczonych metforminy chlorowodorkiem jako lekiem pierwszego rzutu w razie nieskuteczności diety wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

W monoterapii i w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku, 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10-15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

U pacjentów przyjmujących duże dawki metforminy chlorowodorku (2 do 3 g na dobę), możliwe jest zastąpienie 2 tabletek preparatu Glucophage 500 mg tabletki powlekane jedną tabletką preparatu Glucophage 1000 mg tabletki powlekane.

Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodorku wynosi 3 g na dobę, przyjęta w 3 podzielonych dawkach.

W przypadku zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminy chlorowodorek, należy odstawić poprzednio stosowany lek i zastosować metforminy chlorowodorek w wyżej podanych dawkach.

W skojarzeniu z insuliną:

Metforminy chlorowodorek i insulina mogą być stosowane jednocześnie w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Metforminy chlorowodorek stosuje się zwykle w dawce początkowej 500 mg lub 850 mg, 2 lub 3 razy na dobę natomiast dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy chlorowodoru należy ustalić na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna kontrola czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

W monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną

- Preparat Glucophage 1000 mg tabletki powlekane można stosować u dzieci w wieku powyżej 10 lat i u młodzieży.
- Zwykle dawka początkowa to 1 tabletka 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru raz na dobę w czasie lub po posiłku.

Po 10-15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie wartości stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka metforminy chlorowodoru wynosi 2 g na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na metforminy chlorowodorek lub którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.
- Cukrzycowa kwasica ketonowa, stan przedśpiączkowy w cukrzycy.
- Niewydolność nerek lub zaburzenia nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min).
- Ostre stany chorobowe wiążące się z ryzykiem niewydolności nerek: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs, donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod (patrz punkt 4.4.).
- Ostre lub przewlekłe choroby mogące być przyczyną niedotlenienia tkanek: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm.
- Karmienie piersią.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**Kwasica mleczanowa:**

Kwasica mleczanowa jest rzadko występującym ale groźnym (z wysoką śmiertelnością w razie braku natychmiastowego leczenia) powikłaniem metabolicznym mogącym powstać w wyniku kumulacji metforminy chlorowodoru. Zgłoszone przypadki kwasicy mleczanowej u chorych leczonych metforminą chlorowodorą występowały przede wszystkim u osób ze znaczną niewydolnością nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej można i należy zmniejszyć poprzez dokładną ocenę również innych czynników ryzyka sprzyjających kwasicy mleczanowej, do których należą: źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie, nadużywanie alkoholu, niewydolność wątroby i inne stany związane z niedotlenieniem.

Rozpoznanie

Należy wziąć pod uwagę ryzyko kwasicy mleczanowej w przypadku nietypowych objawów takich jak skurcze mięśni z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego, jak ból brzucha czy ciężkie osłabienie.

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się występowaniem duszności kwasicznej, bólu brzucha, hipotermii a następnie śpiączki. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów we krwi powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku stężenia mleczanów do stężenia pirogronianów we krwi. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej metforminy chlorowodorek należy odstawić a pacjenta natychmiast umieścić w szpitalu (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek:

Ponieważ metforminy chlorowodorek jest wydalany przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy:

- przynajmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,

- przynajmniej 2 do 4 razy w roku u pacjentów, u których stężenia kreatyniny są w górnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenie czynności nerek u osób w podeszłym wieku występuje często i jest bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których czynność nerek może być zaburzona, np. na początku stosowania leków hipotensyjnych, moczopędnych oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod:

Ponieważ donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod podczas badań radiologicznych może być przyczyną niewydolności nerek, metforminy chlorowodorek należy odstawić przed badaniem lub na czas badania. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po badaniu i tylko po oceniu czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona prawidłowa (patrz: punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne:

Metforminy chlorowodorek należy odstawić na 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, dordzeniowym lub zewnątrzoponowym. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin od zabiegu lub wznowienia żywienia doustnego i tylko po stwierdzeniu, że czynność nerek jest prawidłowa.

Dzieci i młodzież:

Przed rozpoczęciem leczenia metforminy chlorowodorkiem należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2.

W kontrolowanych badaniach klinicznych trwających rok nie stwierdzono wpływu metforminy chlorowodorku na wzrost i dojrzewanie, ale nie ma długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. Dlatego zaleca się staranną obserwację dzieci leczonych metforminy chlorowodorkiem, szczególnie przed okresem dojrzewania, z uwzględnieniem wpływu metforminy chlorowodorku na wymienione parametry.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:

W kontrolowanych badaniach klinicznych wzięło udział jedynie 15 osób w wieku między 10 a 12 lat. Choć skuteczność i bezpieczeństwo metforminy chlorowodorku u tych dzieci nie różniły się od skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się szczególną ostrożność stosując ten lek u dzieci w wieku od 10 do 12 lat.

Inne ostrzeżenia

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zalecenia diety cukrzycowej z regularnym przyjmowaniem węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni ponadto kontynuować dietę niskokaloryczną.

Należy regularnie wykonywać kontrolne badania laboratoryjne typowe dla cukrzycy.

Metforminy chlorowodorek nie wywołuje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność gdy jest stosowany w skojarzeniu z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z:

Alkohol

Podczas ostrego zatrucia alkoholem istnieje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadku: głodzenia lub niedożywienia, niewydolności wątroby.

Należy unikać spożywania alkoholu i produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastujące zawierające jod (patrz: punkt 4.4):

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, a w jej wyniku do kumulacji metforminy chlorowodorku, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

Przed badaniem lub w momencie badania metforminy chlorowodorek należy odstawić. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach od badania i tylko po oceniu czynności nerek i stwierdzeniu że jest prawidłowa.

Należy stosować ostrożnie z:

Glikokortykosteroidami (podawanie ogólne i miejscowe), lekami pobudzającymi receptory β_2 -adrenergiczne i lekami moczopędnymi

Leki te wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Pacjenta należy poinformować o konieczności częstej kontroli stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego w czasie jednoczesnego stosowania takich leków oraz po ich odstawieniu.

Inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE)

Leki te mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie potrzeby należy indywidualnie dostosować dawkę metforminy chlorowodoru w czasie stosowania, po rozpoczęciu stosowania lub po odstawieniu takich leków.

4.6. Ciąża i laktacja

Do chwili obecnej brak odpowiednich danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy chlorowodoru na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

W razie planowania ciąży jak i w czasie ciąży nie należy stosować metforminy chlorowodoru. Należy wówczas stosować insulinę, aby uzyskać stężenie glukozy we krwi jak najbliższe wartościom prawidłowym i zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

Metforminy chlorowodorek przenika do mleka samic szczura. Dane na ten temat u ludzi nie są dostępne. Decyzję o tym, czy odstawić metforminy chlorowodorek czy też przerwać karmienie piersią należy podjąć indywidualnie oceniając znaczenie stosowania leku u matki.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Metforminy chlorowodorek stosowany w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i tym samym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Należy jednak zwrócić pacjentowi uwagę na ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania metforminy chlorowodoru jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonilomocznika, insulina, repaglinid).

4.8. Działania niepożądane

W czasie leczenia metforminy chlorowodorkiem mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Częstość ich występowania zdefiniowano następująco: bardzo często $\geq 1/10$; często: $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, nieznaną częstość występowania (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zaburzenia smaku

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy chlorowodoru w 2 lub 3 dawkach na dobę w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: reakcje skórne takie jak rumień, świąd skóry, pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa (patrz: punkt 4.4).

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B₁₂ i zmniejszenie jej stężenia w surowicy podczas długotrwałego leczenia metforminy chlorowodoru.

Jeśli u pacjenta stwierdza się niedokrwistość megaloblastyczną, należy wziąć pod uwagę taką etiologię.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Nie znana częstość: pojedyncze doniesienia o nieprawidłowych wynikach badań czynności wątroby lub zapalenie wątroby ustępujące po odstawieniu metforminy chlorowodoru.

Dane z publikacji, z obserwacji po wprowadzeniu leku na rynek oraz z kontrolowanych badań klinicznych na ograniczonej populacji dziecięcej w wieku od 10 do 16 lat leczonej przez 1 rok wskazują, że działania niepożądane mają podobny charakter i nasilenie jak w populacji osób dorosłych.

4.9. Przedawkowanie

Po dawkach metforminy chlorowodoru do 85 g nie obserwowano hipoglikemii, jednak w takich przypadkach występowała kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy chlorowodoru lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową.

Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym zdrowiu lub życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy chlorowodoru z organizmu jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe; pochodne biguanidu

Kod ATC: A 10 BA 02

Metforminy chlorowodorek jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metforminy chlorowodorek ma trzy mechanizmy działania przeciwcukrzycowego:

- (1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- (2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
- (3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Metforminy chlorowodorek pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Metforminy chlorowodorek zwiększa zdolności transportowe wszystkich rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUT).

W klinicznym badaniu użycie metforminy łączyło się ze stabilizacją lub umiarkowanym spadkiem masy ciała.

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metforminy chlorowodorek wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metforminy chlorowodorek w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna:

Prospektywne randomizowane badanie (ang. United Kingdom Diabetes Study - UKPDS) wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminy chlorowodorkiem po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminy chlorowodorkiem (29,8 zdarzeń /1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń /1000 pacjento-lat), $p=0,0034$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: w grupie leczonej metforminy chlorowodorkiem 7,5 zdarzeń /1000 pacjento-lat, w porównaniu ze stosowaniem samej diety 12,7 zdarzeń /1000 pacjento-lat, $p=0,017$;
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka śmiertelności ogólnej: w grupie leczonej metforminy chlorowodorkiem 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem lub insuliną w monoterapii (18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$);
- istotne zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zawału serca: w grupie leczonej metforminy chlorowodorkiem 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, w grupie leczonej samą dietą 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

W przypadku stosowania metforminy chlorowodorku jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika nie wykazano korzyści dotyczących odległego rokowania.

W cukrzycy typu 1 u wybranych pacjentów stosowano metforminy chlorowodorek w skojarzeniu z insuliną, ale kliniczne korzyści tego połączenia nie zostały oficjalnie ustalone.

Kontrolowane badania kliniczne w ograniczonej populacji dziecięcej w wieku 10-16 lat, leczonej przez 1 rok, wykazały zbliżony stopień kontroli glikemii, jak obserwowany u pacjentów dorosłych

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Po doustnym podaniu metforminy chlorowodorku maksymalne stężenie w osoczu występuje po 2,5 godzinach (T_{max}). U zdrowych ochotników całkowita biodostępność po podaniu tabletki metforminy chlorowodorku 500 mg lub 850 mg sięga 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem w stanie niezmienionym.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy chlorowodorku może ulec wysyceniu i nie jest całkowita. Uważa się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy chlorowodorku jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek metforminy chlorowodorku i schematów dawkowania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje po upływie 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy chlorowodorku w osoczu (C_{max}) nie przekracza 4 $\mu\text{g/ml}$, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy chlorowodorku.

Po podaniu dawki 850 mg obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne leku w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja:

Wiązanie leku z białkami osocza jest nieznaczne. Metforminy chlorowodorek przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi 63-276 l.

Metabolizm:

Metforminy chlorowodorek jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów u ludzi.

Wydalanie:

Klirens nerkowy metforminy chlorowodoru jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje na to, że metforminy chlorowodorek jest wydalany w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym rzeczywisty okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godz.

W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy chlorowodoru w osoczu.

Dzieci i młodzież:

Badania z dawką pojedynczą: Po podaniu pojedynczej dawki metforminy chlorowodoru 500 mg u dzieci obserwowano podobny profil farmakokinetyczny jak u zdrowych osób dorosłych.

Badania z dawką wielokrotną: Dostępne są dane tylko z jednego badania. Po stosowaniu dawki 500 mg 2 razy na dobę przez 7 dni u dzieci maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) i ekspozycja układowa (AUC_{0-t}) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% niż u dorosłych osób chorych na cukrzycę, u których stosowano wielokrotne dawki 500 mg 2 razy na dobę przez 14 dni. W związku z tym, że dawkę leku ustala się indywidualnie na podstawie stężenia glukozy we krwi, dane te mają ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcynogenności i toksycznego wpływu na rozród, nie wykazały niebezpieczeństwa stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE**6.1. Wykaz substancji pomocniczych**Rdzeń:

powidon K 30,
magnezu stearynian

Otoczka:

(Opadry clear YS-1-7472):
hypromeloza,
makrogol 400,
makrogol 8000.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

1(x30), 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 600 tabletek w blistrach PVC/aluminium
20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 600 tabletek w butelkach z HDPE z zakrętką z PP

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sante s.a.s.
37 rue Saint-Romain
69008 Lyon
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15716

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02.07.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO