

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gliclabare, 30 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 30 mg gliklazu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Biała, podłużna tabletka z oznakowaniem „G 30” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca insulinozależna (typ 2) u osób dorosłych, kiedy przestrzeganie diety, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Do stosowania tylko u osób dorosłych.

Dawkowanie

Dawka dobową może wynosić od 1 do 4 tabletek na dobę, tj. od 30 do 120 mg, przyjmowanych doustnie, jednorazowo, podczas śniadania.

Zaleca się połykanie tabletki (tabletek) w całości.

W przypadku pominięcia jednej dawki nie należy jej zwiększać w dniu następnym.

Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu hipoglikemizującym, dawka powinna być dostosowana w zależności od indywidualnej odpowiedzi metabolicznej pacjenta (stężenie glukozy we krwi, HbA_{1c}).

Dawka początkowa:

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg na dobę.

Jeśli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana jako leczenie podtrzymujące.

Jeśli stężenie glukozy we krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można stopniowo zwiększyć do 60, 90 lub 120 mg na dobę. Odstęp pomiędzy każdym zwiększeniem dawki powinien wynosić co najmniej 1 miesiąc, z wyjątkiem pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi nie uległo zmniejszeniu po dwóch tygodniach leczenia. W takich przypadkach, dawkę można zwiększyć pod koniec drugiego tygodnia leczenia. Maksymalna, zalecana dawka dobową wynosi 120 mg.

Zamiana leczenia gliklazydem w tabletkach o mocy 80 mg na produkt Gliclabare:

1 tabletka gliklazydu o mocy 80 mg jest porównywalna z 1 tabletką produktu Gliclabare 30 mg. W związku z tym, zmiana może być przeprowadzona pod warunkiem uważnego kontrolowania parametrów krwi.

Zamiana innego, doustnego preparatu przeciwcukrzycowego na produkt Gliclabare:

Produkt Gliclabare może być stosowany w celu zastąpienia innego, doustnego preparatu przeciwcukrzycowego.

Podczas zamiany na produkt Gliclabare należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania uprzednio stosowanego preparatu przeciwcukrzycowego.

Zastosowanie okresu przejściowego nie jest konieczne. Należy zastosować dawkę początkową 30 mg i tak ją modyfikować, aby była dostosowana do reakcji stężenia glukozy we krwi danego pacjenta, tak jak to przedstawiono powyżej.

Po leczeniu hipoglikemizującymi pochodnymi sulfonilomocznika o przedłużonym okresie półtrwania może być konieczna kilkudniowa przerwa w leczeniu, aby zapobiec wystąpieniu efektu addycyjnego dwóch produktów i wystąpieniu hipoglikemii. Schemat dawkowania w takich sytuacjach powinien być taki sam jak przy rozpoczynaniu stosowania produktu Gliclabare, tzn. leczenie należy rozpocząć od dawki 30 mg, a następnie ją zwiększać w zależności od reakcji metabolicznej pacjenta.

Leczenie skojarzone z innymi preparatami przeciwcukrzycowymi:

Produkt Gliclabare może być łączony z biguanidami, inhibitorami alfa-glukozydazy lub insuliną.

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi nie jest odpowiednio kontrolowane za pomocą produktu Gliclabare, można rozpocząć leczenie skojarzone z insuliną, pod uważnym nadzorem medycznym.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat):

Produkt Gliclabare należy stosować zgodnie z tymi samymi zasadami dawkowania, jakie są zalecane u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Pacjenci z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek:

Powinny być zastosowane takie same zasady dawkowania, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci ci powinni pozostawać pod obserwacją. Dane te zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Pacjenci z czynnikami ryzyka wystąpienia hipoglikemii:

Zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii występuje u następujących pacjentów:

- pacjenci niedożywieni lub źle odżywieni,
- ciężkie lub niedostatecznie wyrównane zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy),
- zaprzestanie długotrwałego leczenia i/lub leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów,
- ciężkie choroby tętnic (ciężka choroba wieńcowa, ciężka niewydolność tętnicy szyjnej, choroba naczyń obwodowych).

Zaleca się stosowanie minimalnej dawki początkowej 30 mg.

Dzieci i młodzież:

Brak danych oraz badań klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na gliklazyd, inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub którąkolwiek z substancji pomocniczych,
- cukrzyca typu I,
- stan przedśpiączkowy lub śpiączka cukrzycowa, ketoza i kwasica cukrzycowa,
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby: w tych przypadkach zaleca się zastosowanie insuliny,
- leczenie mykonazolem (patrz punkt 4.5)
- okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia:

Doustne preparaty hipoglikemizujące można stosować jedynie u pacjentów spożywających posiłki regularnie (w tym śniadanie). Ważne jest regularne przyjmowanie węglowodanów, ponieważ istnieje zwiększone ryzyko hipoglikemii, gdy posiłki są opóźnione, przyjmowana jest niedostateczna ilość pożywienia lub gdy posiłki są ubogie w węglowodany.

Hipoglikemia częściej pojawia się podczas stosowania diet niskokalorycznych, w następstwie długotrwałego lub forsownego wysiłku fizycznego, picia alkoholu lub w przypadku, gdy zastosowano leczenie skojarzone lekami przeciwcukrzycowymi.

Hipoglikemia może wystąpić w następstwie stosowania pochodnych sulfonilomocznika (patrz punkt 4.8.). Niektóre przypadki hipoglikemii mogą być ciężkie i przedłużające się. Może być konieczne leczenie szpitalne i podawanie roztworu glukozy dożylnie przez kilka dni.

Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, należy indywidualnie ustalać sposób leczenia oraz odpowiednią dawkę oraz dokładnie poinformować pacjenta o objawach hipoglikemii, oraz o tym, jak ich uniknąć.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia hipoglikemii:

- brak współpracy ze strony pacjenta lub niezdolność do współpracy (szczególnie pacjenci w podeszłym wieku),
- niedożywienie, nieregularne pory spożywania posiłków, opuszczanie posiłków, okresy postzczenia lub zmiany w diecie,
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a podażą węglowodanów,
- niewydolność nerek,
- ciężka niewydolność wątroby,
- przedawkowanie produktu Gliclabare,
- niektóre zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia czynności tarczycy, niedoczynność przysadki oraz niewydolność nadnerczy,
- równoczesne podawanie innych produktów wpływających na glikemię (patrz punkt 4.5)

Niewydolność nerek i wątroby:

Farmakokinetyka i/lub farmakodynamika gliklazydu może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek.

U tych pacjentów hipoglikemia może się przedłużać, co może wymagać specjalnego postępowania.

Informowanie pacjenta:

Ryzyko hipoglikemii, jej objawy, leczenie i czynniki predysponujące do jej wystąpienia, należy wyjaśnić pacjentowi oraz członkom jego rodziny.

Pacjent powinien być poinformowany o istotnej roli, jaką spełniają zalecenia dietetyczne, regularne uprawianie ćwiczeń oraz regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi.

Słaba kontrola glikemii:

Na kontrolę glikemii u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwcukrzycowe mogą mieć wpływ następujące sytuacje: gorączka, uraz, infekcja lub zabieg chirurgiczny. W niektórych przypadkach może być konieczne podanie insuliny.

Skuteczność działania hipoglikemizującego któregokolwiek z preparatów przeciwcukrzycowych, z gliklazydem włącznie, z czasem ulega osłabieniu. Może to wynikać ze stopniowego nasilenia się cukrzycy lub ze zmniejszenia reakcji na leczenie. Zjawisko to, znane jest jako wtórne niepowodzenie terapeutyczne, w odróżnieniu od pierwotnego, kiedy to substancja czynna jest nieskuteczna w leczeniu pierwszego rzutu. Przed klasyfikacją wystąpienia u pacjenta wtórnego niepowodzenia terapeutycznego należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki oraz opracowanie diety.

Badania laboratoryjne:

Oznaczanie poziomów glikozylowanej hemoglobiny (lub pomiary stężenia glukozy w osoczu na czczo) są zalecane do oceny kontroli glikemii. Pomocna może być samokontrola stężenia glukozy we krwi przez pacjenta.

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ gliklazyd należy do chemicznej klasy pochodnych sulfonilomocznika, należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i rozważyć zastosowanie alternatywnego leku nie będącego pochodną sulfonilomocznika.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Następujące produkty zazwyczaj zwiększają ryzyko hipoglikemii:

Równoczesne stosowanie przeciwwskazane:

- Mykonazol (stosowany ogólnie, żel do stosowania w jamie ustnej): nasila działanie hipoglikemizujące z możliwością wywołania objawów hipoglikemii, lub nawet śpiączki.

Równoczesne stosowanie nie zalecane:

- Fenylbutazon (stosowany ogólnie): nasila działanie hipoglikemizujące sulfonamidów (rozerwanie połączeń z białkami osocza i/ lub zmniejszenie ich wydalania). Zaleca się zastosowanie innego produktu o działaniu przeciwzapalnym, a gdy nie jest to możliwe, należy poinformować pacjenta o ryzyku i podkreślić istotną rolę samokontroli. W razie konieczności należy dostosować dawkę w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem przeciwzapalnym.
- Alkohol: nasila działanie hipoglikemizujące (przez blokowanie reakcji kompensacyjnych), co może prowadzić do wystąpienia śpiączki hipoglikemicznej. Należy unikać spożywania alkoholu oraz leków zawierających alkohol.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością:

Nasilenie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi oraz, w niektórych przypadkach, hipoglikemia może wystąpić podczas jednoczesnego przyjmowania jednego z następujących produktów: inne leki przeciwcukrzycowe (insulina, akarboza, biguanidy), leki blokujące receptory adrenergiczne, flukonazol, inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl, enalapryl), leki blokujące receptory H₂, inhibitory MAO, sulfonamidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Następujące produkty mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi:

Równoczesne stosowanie nie zalecane:

- Danazol: wpływ diabetogeny danazolu. Jeżeli zastosowanie tego produktu jest konieczne, pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją z kontrolą poziomu glukozy we krwi i w moczu. W razie konieczności należy dostosować dawkę gliklazydu w trakcie i po zakończeniu leczenia danazolem.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością:

- Chlorpromazyna (neuroleptyk): w dużych dawkach (> 100 mg/ dobę) zwiększa stężenie glukozy we krwi (zmniejszenie wydzielania insuliny). Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi. Pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki leków przeciwcukrzycowych podczas i po zakończeniu stosowania neuroleptyków.
- Glikokortykosteroidy (podawane ogólnie i miejscowo: preparaty dostawowe, do stosowania na

skórę oraz doodbytnicze) oraz tetrakozaktyd: zwiększenie stężenia glukozy we krwi z możliwą kwasicią ketonową (zmniejszenie tolerancji na węglowodany spowodowane glikokortykosteroidami). Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia. Pacjenci mogą wymagać zwiększenia dawki leków przeciwcukrzycowych podczas i po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

- Rytodryna, salbutamol, terbutalina (dożylnie): zwiększenie stężenia glukozy następuje poprzez pobudzenie receptorów beta-2. Należy zwiększyć kontrolę stężenia glukozy we krwi i w moczu. W razie konieczności należy zastosować insulinoterapię.

Równoczesne stosowanie po rozważeniu ryzyka:

- Leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna).
Pochodne sulfonilomocznika mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe. Może być konieczna zmiana produktu przeciwzakrzepowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża:

Nie ma doświadczeń związanych ze stosowaniem gliklazydu u kobiet w ciąży, aczkolwiek istnieją nieliczne dane dotyczące innych pochodnych sulfonilomocznika.

W badaniach na zwierzętach gliklazyd nie wykazywał działania teratogennego.

Normoglikemię należy uzyskać przed poczęciem, w celu zmniejszenia niebezpieczeństwa wystąpienia wad wrodzonych u płodu w wyniku niewyrównanej cukrzycy u matki.

Stosowanie doustnych produktów hipoglikemizujących jest niewłaściwe, lekiem pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży jest insulina. Zaleca się odstawienie doustnych leków hipoglikemizujących i rozpoczęcie insulinoterapii przed próbą zajścia w ciążę, lub niezwłocznie po jej stwierdzeniu.

Laktacja:

Nie ustalono, czy gliklazyd lub jego metabolity przenikają do mleka. Zważywszy na niebezpieczeństwo wystąpienia hipoglikemii u dziecka stosowanie leku jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i jej objawach oraz konieczności zachowania ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

W oparciu o doświadczenia z gliklazydem oraz innymi pochodnymi sulfonilomocznika, obserwowano następujące działania niepożądane.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest według następującej konwencji:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znane (nie mogą być ustalone w oparciu o dostępne dane)

Hipoglikemia

Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika leczenie produktem Gliclabare może powodować hipoglikemię, zwłaszcza, gdy pory spożywania posiłków są nieregularne i, w szczególności, gdy posiłki są opuszczane. Możliwe objawy hipoglikemii to: ból głowy, silny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, osłabienie koncentracji,

zaburzenia świadomości oraz spowolnienie reakcji, depresja, splątanie, zaburzenia widzenia i mowy, afazja, drżenie, niedowłady, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utrata samokontroli, drgawki, konwulsje, spłykanie oddechu, bradykardia, senność i utrata świadomości, co może prowadzić do śpiączki oraz zgonu.

Dodatkowo mogą być obserwowane objawy pobudzenia adrenergicznego takie jak: poty, wilgotność skóry, agresja, tachykardia, kołatanie serca, wzrost ciśnienia tętniczego, bóle w klatce piersiowej oraz zaburzenia rytmu serca.

Zazwyczaj objawy ustępują po podaniu węglowodanów (cukier). Należy jednak pamiętać, że sztuczne substancje słodzące nie wywołują żadnego efektu. Doświadczenia z innymi pochodnymi sulfonilomocznika pokazują, że hipoglikemia może wystąpić ponownie nawet, jeśli pomiary początkowo wskazują na skuteczność leczenia.

W przypadku ciężkiej lub długotrwałej hipoglikemii i nawet, jeśli jest okresowo kontrolowana poprzez spożycie cukru, niezwłocznie należy rozpocząć leczenie lub nawet może być konieczna hospitalizacja.

Inne działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit

Obserwowano ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka oraz zaparcia. Można ich uniknąć lub można je zminimalizować przyjmując gliklasyd w trakcie śniadania.

Następujące działania niepożądane są obserwowane rzadziej:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka, świąd, pokrzywka, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe,

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zmiany w obrazie hematologicznym krwi. Mogą one obejmować: niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, granulocytopenię, Zmiany te są odwracalne i ustępują po zaprzestaniu leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej), zapalenie wątroby (odosobnione przypadki). Należy przerwać leczenie w przypadku pojawienia się żółtaczki cholestatycznej.

Zaburzenia oka

Przemijające zaburzenia widzenia mogą pojawiać się szczególnie na początku leczenia na skutek zmian stężenia glukozy we krwi.

Działania przypisywane klasie produktów

Podczas stosowania innych pochodnych sulfonilomocznika odnotowano występowanie erytrocytopenii, agranulocytozy, anemii hemolitycznej, pancytopenii oraz alergicznego zapalenia naczyń.

Podczas stosowania innych pochodnych sulfonilomocznika odnotowano także zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych a nawet zaburzenie czynności wątroby (np. zastój żółci i żółtaczka) oraz zapalenie wątroby, ustępujące po odstawieniu pochodnej sulfonilomocznika lub, w pojedynczych przypadkach, prowadzące do zagrażającej życiu niewydolności wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie pochodnych sulfonilomocznika może wywołać hipoglikemię.

Nieznaczne objawy hipoglikemii, bez utraty przytomności i objawów neurologicznych mogą być korygowane poprzez podanie węglowodanów, dostosowanie dawki i/lub zmianę diety. Pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją, aż do momentu, gdy lekarz nie upewni się, że zagrożenie minęło.

Ciężkie objawy hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami oraz innymi zaburzeniami neurologicznymi powinny być leczone w ramach natychmiastowej pomocy medycznej, z niezwłoczną hospitalizacją włącznie.

W razie rozpoznania lub podejrzenia śpiączki hipoglikemicznej należy podać pacjentowi szybki wlew dożylny 50 ml hipertonicznego roztworu glukozy (20-30%). Następnie należy podać wlew ciągły 10% roztworu glukozy, wystarczający do utrzymania stężenia glukozy we krwi powyżej 1 g/l. Pacjenci powinni być pod ścisłą obserwacją i w zależności od późniejszego stanu lekarz zadecyduje, czy dalsza obserwacja jest konieczna.

Brak jest korzyści z zastosowania dializy, ze względu na silne wiązanie się gliklazydu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy, pochodne mocznika
Kod ATC: A10 BB09

Gliklazyd jest czynną, doustną, hipoglikemizującą pochodną sulfonylomocznika, o działaniu przeciwcukrzycowym, różniącą się od innych pochodnych heterocyklicznym pierścieniem z wbudowanym atomem azotu.

Gliklazyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi, pobudzając wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa. Zwiększone poposiłkowe wydzielanie insuliny i białka C w trzustce utrzymuje się nawet po dwóch latach leczenia. Poza działaniem na metabolizm, gliklazyd wpływa również na naczynia.

Wpływ na uwalnianie insuliny:

W cukrzycy typu 2, gliklazyd przerywa wczesny wzrost wydzielania insuliny w obecności glukozy oraz nasila drugą fazę wydzielania insuliny. Znamienisty spadek wydzielania insuliny jest obserwowany jako odpowiedź na stymulację indukowaną pokarmem lub glukozą.

Wpływ na naczynia:

Gliklazyd zmniejsza proces formowania się mikrozakrzepów w dwóch mechanizmach, które mogą leżeć u podstaw powikłań cukrzycy przez:

- częściowe hamowanie agregacji i adhezji płytek przez zmniejszenie aktywności markerów płytek (beta-tromboglobulina, tromboksan B₂).
- wpływ na aktywności fibrynolityczną śródbłonna naczyń przez zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym stężenie leku w osoczu wzrasta stopniowo przez 6 godzin, a następnie pozostaje na niezmiennym poziomie pomiędzy szóstą a dwunastą godziną.

Różnice międzysobnicze są nieznaczne.

Wchłanianie gliklazydu jest całkowite. Posiłek nie wpływa na szybkość ani na stopień wchłaniania. Związek pomiędzy podaną dawką do 120 mg, a powierzchnią pod krzywą stężeń w funkcji czasu jest liniowy.

Wiązanie z białkami osocza wynosi ok. 95%.

Gliklazyd jest głównie metabolizowany głównie w wątrobie i wydalany z moczem: w moczu wykrywa się zaledwie 1% w postaci nie zmienionej. Nie wykryto żadnego czynnego metabolitu w osoczu.

Okres połowicznej eliminacji gliklazydu wynosi od 12 do 20 godzin.

Objętość dystrybucji wynosi około 30 l.

Nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych u osób w podeszłym wieku.

Jednorazowa dawka dobową produktu Gliclabare umożliwia utrzymanie stężenia gliklazu w osoczu przez ponad 24 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczące potencjalnego działania rakotwórczego. W badaniach u zwierząt nie obserwowano zmian o podłożu teratogennym, ale obserwowano zmniejszoną masę ciała płodów u zwierząt, otrzymujących dawkę 25-krotnie większą, niż maksymalna dawka zalecana u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorowęglan dwuwodny (E341)
Hypromeloza (E464)
Magnezu stearynian (E470B)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium.

Dostępne opakowania: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 lub 500 tabletek.

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

Disphar International BV, Winkelskamp 6, 7255 ZK Hengelo (GLD), Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr:

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

- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**