

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glucophage 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține clorhidrat de metformină 1000 mg, corespunzător la metformină bază 780 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de culoare albă, biconvexe, ovale, cu o linie de divizare din ambele părți și cu inscripția „1000” pe una din părți.

Comprimatul poate fi divizat în părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2, în special la pacienții supraponderali, atunci când doar regimul alimentar și exercițiile fizice nu realizează un control adecvat al glicemiei.

- La adulți, Glucophage poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice orale sau cu insulină.
- La copii cu vârste de peste 10 ani și adolescenți, Glucophage poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu insulina.

La pacienții adulți supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 cărora li se administrează metformină ca terapie de primă linie, după ce regimul alimentar nu a asigurat un control adecvat al glicemiei, s-a demonstrat o reducere a complicațiilor diabetului (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/min)

În monoterapie și în asociere cu alte hipoglicemiante orale

Doza inițială uzuală este 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformină, de 2-3 ori pe zi, administrată în timpul meselor sau după masă.

După 10-15 zile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Creșterea lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastrointestinală.

La pacienții la care se administrează doze mari de clorhidrat de metformină (2-3 g pe zi), se pot înlocui două comprimate de Glucophage 500 mg cu un comprimat de Glucophage 1000 mg.

Doza maximă recomandată este de 3 g clorhidrat de metformină pe zi, fracționat în 3 prize pe zi.

Dacă se intenționează înlocuirea altui antidiabetic oral, se va întrerupe administrarea acestuia și se va institui tratamentul cu metformină în dozele indicate mai sus.

În asociere cu insulina

Asocierea metforminei cu insulina se poate utiliza pentru a obține un control mai bun al glicemiei. Clorhidratul de metformină se administrează în doza uzuală inițială de 500 mg sau 850 mg de 2-3

ori pe zi, în timp ce doza de insulină va fi ajustată în funcție de valorile glicemiei.

Vârstnici

Datorită potențialului unei funcții renale scăzute la pacienții vârstnici, doza de metformină trebuie ajustată pe baza funcției renale. Este necesară evaluarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente cu conținut de metformină și cel puțin o dată pe an ulterior. La pacienții cu risc crescut de progresie în continuare a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu, la fiecare 3-6 luni.

RFG (ml/min)	Doza zilnică maximă totală (se va diviza în 2-3 doze zilnice)	Considerații suplimentare
60-89	3000 mg	Se va lua în considerare reducerea dozei, în legătură cu scăderea funcției renale
45-59	2000 mg	Factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4) trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului cu metformină.
30-44	1000 mg	Doza inițială constituie cel mult o jumătate din doza maximă.
<30	-	Metformina este contraindicată.

Populația pediatrică

Monoterapie și asociere cu insulină

- Glucophage poate fi utilizat la copii cu vârste peste 10 ani și adolescenți.
- Doza inițială uzuală este de 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformină o dată pe zi, administrată în timpul sau după mese.

După 10-15 zile doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Creșterea lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastrointestinală.

Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformină este de 2 g pe zi, administrată fracționat în 2-3 prize.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la metformină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (cum este acidoza lactică, cetoacidoză diabetică).
- Pre-comă diabetică.
- Insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min).
- Afecțiuni acute ce pot afecta funcția renală, cum sunt: deshidratare, infecții severe, șoc.
- Afecțiuni care pot cauza hipoxie tisulară (în special, boli acute, sau agravarea bolilor cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, infarct miocardic recent, șoc.
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism.

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Acidoza lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, însă severă, care cel mai des apare la înrăutățirea acută a funcției renale sau în caz de boli cardio-respiratorii sau sepsis. Acumularea metforminei are loc la înrăutățirea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), metformină trebuie suspendată temporar și se recomandă consultarea unui profesionist în domeniul sănătății.

Medicamentele care pot afecta în mod acut funcția renală (cum ar fi antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiate cu precauție la pacienții tratați cu metformină. Alți factori de risc pentru acidoza lactică sunt consumul excesiv de alcool, insuficiența hepatică, diabetul zaharat inadecvat controlat, cetoza, repausul prelungit și orice afecțiuni asociate hipoxiei, precum și utilizarea concomitentă a medicamentelor care pot provoca acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau persoanele care îi îngrijesc ar trebui informați cu privire la riscul de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În cazul unor simptome suspecte, pacientul trebuie să întrerupă administrarea de metformină și să solicite asistență medicală imediată. Rezultatele analizelor de laborator diagnostice sunt scăderea pH sanguin (<7,35), creșterea concentrației plasmatică de lactat (> 5 mmol/l) și o creșterea deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Funcția renală

RFG trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului, iar apoi în mod regulat (vezi pct. 4.2). Metformina este contraindicată la pacienții cu clearance-ul creatininei <30 ml/min și trebuie suspendată temporar în prezența stărilor care alterează funcția renală (vezi pct. 4.3).

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă au un risc mai crescut de hipoxie și insuficiență renală. Metformina poate fi administrată pacienților cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, cu monitorizarea regulată a funcției cardiace și renale. Este contraindicată administrarea de metformină la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și instabilă (vezi pct.4.3).

Administrarea de substanțe iodate de contrast

Administrarea intravasculară de substanțe iodate de contrast pentru investigații radiologice poate induce insuficiență renală, rezultând în acumulare de metformină și risc crescut de acidoză lactică. Tratamentul cu metformină trebuie întrerupt înainte de sau la momentul testului, și nu se va administra din nou mai devreme de 48 ore după aceea și numai după ce funcția renală a fost re-evaluată și s-a stabilit că este stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Intervenții chirurgicale

Utilizarea metforminei trebuie întreruptă înainte de intervențiile chirurgicale efectuate sub anestezie generală, rahianestezie sau anestezie epidurală. Tratamentul poate fi reluat nu mai devreme de 48 ore după aceste intervenții sau după reluarea nutriției orale și numai după ce funcția renală a fost evaluată și s-a dovedit că este stabilă.

Copii și adolescenți

Diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 trebuie confirmat înaintea începerii terapiei cu metformină. Pe parcursul studiilor clinice controlate cu durata de 1 an, nu au fost evidențiate reacții adverse ale terapiei cu metformină asupra creșterii și dezvoltării pubertare, însă nu sunt disponibile informații pe termen îndelungat în această privință. De aceea, se recomandă o urmărire atentă a efectului terapiei cu metformină asupra acestor parametri la copii, în special la copii în perioada pre-

pubertară.

Copii cu vârste cuprinse între 10 și 12 ani

În studiile clinice controlate efectuate la copii și adolescenți au fost incluși doar 15 subiecți cu vârsta cuprinsă între 10 și 12 ani. Deși eficacitatea și siguranța tratamentului cu metformină la această categorie de subiecți nu este diferită de eficacitatea și siguranța la copii și adolescenți cu vârstă mai mare, se recomandă o atenție deosebită prescrierii metforminei la copii vârstă cu între 10 și 12 ani.

Alte precauții

Toți pacienții trebuie să continue regimul alimentar, cu o distribuție adecvată a carbohidraților pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să respecte în continuare regimul hipocaloric.

Testele de laborator uzuale pentru monitorizarea diabetului zaharat trebuie efectuate periodic.

În monoterapie, metformina nu determină hipoglicemie, totuși este necesară precauție în cazurile în care se asociază cu insulină sau cu alte antidiabetice orale (de exemplu, sulfoniluree sau meglitinide).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizare concomitentă nerecomandată

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, în special în caz de post alimentar sau malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe iodate de contrast

Administrarea metforminei trebuie întreruptă înaintea sau în timpul examinării și se poate relua numai după 48 ore și numai după reevaluarea funcției renale după ce aceasta s-a constatat a fi stabilă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Asocieri ce necesită precauții de utilizare

Unele medicamente pot afecta negativ funcția renală, care poate crește riscul de acidoză lactică, de ex. AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei (COX) II, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea sau utilizarea unor astfel de produse în asociere cu metformină, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Medicamentele cu activitate hiperglicemică intrinsecă (de exemplu, glucocorticoizi (sistemici și locali) și simpatomimetice)

Poate fi necesară o monitorizare mai frecventă a glicemiei, mai ales la începutul tratamentului. Dacă este necesar, se va ajusta doza de metformină în timpul tratamentului cu medicamentul respectiv și după întreruperea acestuia.

Transportori de cationi organici (TCO)

Metformina este un substrat al transportatorilor TCO1 și TCO2.

Administrarea concomitentă de metformină cu:

- Inhibitori TCO1 (cum ar fi verapamil) poate reduce eficacitatea metforminei
- Inductori de TCO1 (cum ar fi rifampicina) poate crește absorbția gastrointestinală și eficacitatea metforminei
- Inhibitori TCO2 (cum ar fi cimetidină, dolutegravir, ranolazină, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) poate scădea eliminarea renală a metforminei și duce, astfel, la o creștere a concentrației plasmatice de metformină

• Inhibitorii atât ai TCO1, cât și ai TCO2 (cum ar fi crizotinib, olaparib) pot modifica eficacitatea și eliminarea renală a metforminei.

Prin urmare, se recomandă prudență, în special la pacienții cu insuficiență renală, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu metformină, deoarece concentrația plasmatică a metforminei poate crește. Dacă este necesar, poate fi luată în considerare ajustarea dozei de metformină, deoarece inhibitorii/inductorii TCO pot modifica eficacitatea metforminei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Diabetul necontrolat în timpul sarcinii (gestațional sau permanent) este asociat cu un risc crescut de anomalii congenitale și mortalitate perinatală.

Date limitate referitoare la utilizarea metforminei la femei însărcinate nu indică un risc crescut de anomalii congenitale. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă și pe parcursul sarcinii, se recomandă ca diabetul să nu fie tratat cu metformină, ci cu insulină, pentru a menține nivelul glicemiei la valori cât mai apropiate de normal, în vederea reducerii riscului de apariție al malformațiilor la făt.

Alăptarea

Metformina este excretată în laptele matern. Nu au fost observate reacții adverse la nou-născuți/copii alăptați. Cu toate acestea, deoarece sunt disponibile numai date limitate, alăptarea nu este

recomandată în timpul tratamentului cu metformină. Trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau a tratamentului cu metformină, ținând cont de beneficiul alăptării și potențialul risc de apariție a reacțiilor adverse la copil.

Fertilitatea

Nu s-a observat afectarea fertilității la șobolani masculi sau femele, în cazul administrării de metformină în doze de până la 600 mg/kg/zi, care reprezintă de aproximativ de trei ori doza maximă recomandată la om pe baza comparării ariilor de suprafață corporală.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Metformina utilizată în monoterapie nu determină hipoglicemie și, de aceea, nu are efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra riscului de hipoglicemie dacă utilizează metformină în asocieră cu alte antidiabetice (de exemplu sulfoniluree, insulină sau meglitinide).

4.8 Reacții adverse

La începerea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vomă, diaree, durere abdominală și pierderea apetitului, care dispar spontan în majoritatea cazurilor.

Pentru prevenirea lor, se recomandă administrarea de metformină în 2 sau 3 prize zilnice și creșterea treptată a dozelor.

Următoarele reacții adverse pot apărea sub tratamentul cu metformină. Frecvența de apariție este definită după cum urmează:

Foarte frecvente (>1/10)

Frecvente (>1/100 și <1/10)

Mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100)

Rare (>1/10000 și <1/1000)

Foarte rare (<1/10000)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare

Acidoza lactică (vezi pct. 4.4).

Scăderea absorbției de vitamina B12, însoțită de scăderea concentrației plasmatice de vitamina B12, în cazul utilizării metforminei pe o perioadă îndelungată.

Această etiologie trebuie luată în considerare dacă pacientul prezintă anemie megaloblastică.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente

Tulburări ale gustului.

Tulburări gastrointestinale

Foarte frecvente

Tulburări gastrointestinale cum sunt: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului alimentar. Aceste reacții adverse apar cel mai frecvent la înțierea tratamentului și în majoritatea cazurilor dispar spontan. Pentru a preveni aceste tulburări, se recomandă să se administreze metformină în 2-3 prize pe zi, în timpul meselor sau după acestea. De asemenea, creșterea lentă a dozei poate ameliora tolerabilitatea gastrointestinală.

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare

Cazuri izolate de valori anormale ale testelor funcției hepatice și de hepatită remise la întreruperea terapiei cu metformină.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte rare

Reacții cutanate cum sunt eritem, prurit, urticarie.

Populația pediatrică

Din datele publicate, din datele după punerea pe piață și din studiile clinice controlate, la o populație pediatrică limitată cu vârsta cuprinsă între 10 și 16 ani, aflată sub tratament pe o perioadă de un an, evenimentele adverse raportate au fost similare ca natură și severitate cu cele raportate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md.

4.9 Supradozaj

La administrarea dozelor de clorhidrat de metformină de până la 85 g nu s-a observat apariția hipoglicemiei, deși în asemenea circumstanțe au apărut cazuri de acidoză lactică. Supradozajul masiv cu metformină sau riscurile concomitente pot determina acidoză lactică. Acidoza lactică constituie o urgență medicală și trebuie tratată în condiții de staționar. Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metforminei o constituie hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente hipoglicemiante, exclusiv insuline. Biguanide.
Codul ATC: A10BA02.

Mecanism de acțiune

Metformina este o biguanidă cu efecte antihiperglicemice, scăzând atât concentrația bazală, cât și cea postprandială a glucozei. Nu stimulează secreția insulinică și de aceea nu determină hipoglicemie.

Metformina poate acționa prin 3 mecanisme:

- reducerea producției de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei;
- la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățind captarea și utilizarea glucozei la nivel periferic;
- întârzierea absorbției intestinale a glucozei.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen-sintetazei.

Metformina crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT) cunoscuți.

Efecte farmacodinamice

În studii clinice, utilizarea metforminei a fost asociată fie cu stabilizarea greutateii corporale, fie cu o scădere modestă în greutate.

La om, independent de acțiunea sa asupra valorii glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost dovedit prin studii clinice controlate pe termen mediu sau lung după administrarea de doze terapeutice: metformina reduce valoarea colesterolului total, LDL-colesterolului și trigliceridelor plasmatic.

Eficacitatea clinică

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a demonstrat beneficiile pe termen lung asupra controlului glicemiei la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2.

Analiza rezultatelor la pacienții supraponderali tratați cu metformină după eșecul controlului doar prin regim alimentar, a arătat următoarele:

- o reducere semnificativă a riscului absolut de apariție a complicațiilor legate de diabetul zaharat în grupul tratat cu metformină (29,8 evenimente/1000 pacienți-ani), comparativ cu grupul numai cu regim alimentar (43,3 evenimente/1000 pacienți-ani), $p = 0,0023$ și față de tratamentul asociat cu sulfoniluree și grupurile de monoterapie cu insulină (40,1 evenimente/pacienți-ani), $p = 0,0034$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut al mortalității legate de diabetul zaharat: metformină 7,5 evenimente/1000 pacienți-ani, numai cu regim alimentar 12,7 evenimente/1000 pacienți-ani, $p = 0,017$;
- o reducere semnificativă a riscului absolut de mortalitate generală: metformină 13,5 evenimente/1000 pacienți-ani, comparativ cu grupul numai cu regim alimentar 20,6 evenimente/1000 pacienți-ani ($p = 0,011$) și față de tratamentul asociat cu sulfoniluree și grupurile de monoterapie cu insulină 18,9 evenimente /1000 pacienți-ani, ($p = 0,021$);
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformină 11 evenimente/1000 pacienți-ani, numai cu regim alimentar 18 evenimente/1000 pacienți-ani ($p = 0,01$).

Pentru cazurile utilizării metforminei ca terapie de a doua linie în asociere cu o sulfoniluree, nu s-a stabilit beneficiul clinic.

În diabetul zaharat de tip 1, s-a folosit asocierea metformină – insulină la pacienți selecționați, dar beneficiul clinic al acestei asocieri nu a fost formal stabilit.

Copii și adolescenți

Studiile clinice controlate pe o populație limitată de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 16 ani, tratați timp de 1 an cu metformină, au demonstrat un răspuns al glicemiei similar cu cel al adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de clorhidrat de metformină, sub formă de comprimat, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă în aproximativ 2,5 ore (t_{max}).

Biodisponibilitatea absolută a comprimatelor de 500 mg sau 850 mg este de circa 50-60% la subiecți sănătoși.

După administrarea orală, fracția neabsorbită care se regăsește în materiile fecale este de 20-30%.

După administrarea orală, absorbția metforminei este saturabilă și incompletă. Se consideră că farmacocinetica absorbției metforminei este nelineară.

În cazul administrării metforminei conform dozelor recomandate în schema terapeutică recomandată, concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă între 24 și 48 ore și este în general sub 1 microgram/ml. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) de metformină în cadrul studiilor clinice nu a depășit 5 micrograme/ml, chiar și după administrarea de doze maxime.

Aportul alimentar scade absorbția și întârzie ușor absorbția metforminei. După administrarea orală a unei doze de 850 mg, s-a constatat o concentrație plasmatică mai mică de 40%, o scădere a ASC (aria de sub curbă) cu 25% și o prelungire cu 35 minute a timpului de atingere a concentrației plasmatică maxime. Relevanța clinică a acestor constatări nu este cunoscută.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. O parte din metformină se distribuie în eritrocite. Concentrația maximă în sânge este mai mică decât cea plasmatică, dar apare aproximativ în același timp. Globulele roșii reprezintă cel mai probabil un compartiment secundar de distribuție. Volumul mediu de distribuție (V_d) este cuprins între 63-276 L.

Metabolizare

Metformina este excretată sub formă nemodificată în urină. La om nu s-au identificat metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este > 400 ml/min, indicând că metformina este eliminată prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

Când funcția renală este afectată, clearance-ul renal este diminuat în aceeași proporție cu cel al creatininei și, astfel, timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației clorhidratului de metformină în plasmă.

Caracteristici în grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datele disponibile referitoare la pacienții cu insuficiență renală moderată sunt limitate și nu poate fi realizată o estimare sigură a expunerii sistemice la metformină pentru acest subgrup de pacienți, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. De aceea, adaptarea dozei trebuie efectuată pe baza considerațiilor clinice de eficacitate/tolerabilitate (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Studii cu doză unică: administrarea de doze unice de 500 mg clorhidrat de metformină a demonstrat că profilul farmacocinetic la copii este similar cu cel al adulților sănătoși.

Studii în doze repetate: rezultatele provin doar dintr-un singur studiu. După administrarea de doze repetate de 500 mg de două ori pe zi timp de 7 zile la copii și adolescenți, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și expunerea sistemică (ASC_{0-t}) au fost reduse cu aproximativ 33%, respectiv 40%, în comparație cu adulții diabetici cărora li s-au administrat doze repetate de 500 mg pe zi timp de 14 zile. Deoarece doza se ajustează individual pe baza controlului glicemic, aceste date au o relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Nucleul:

Povidonă K30

Stearat de magneziu

Filmul:

Hipromeloză

Macrogol 400

Macrogol 8000.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Câte 10 comprimate în blister (din PVC/Al), câte 3 blistere în cutie de carton.

Câte 15 comprimate în blister (din PVC/Al), câte 2 sau 4 blistere în cutie de carton.

Câte 20 comprimate în blister (din PVC/Al), câte 3 blistere în cutie de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE

MERCK SANTE s.a.s.

37, rue Saint Romain

69008 Lyon

Franța

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Nr. 21190

9. DATA AUTORIZĂRII

31.10.2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>