

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GLUCOPHAGE XR 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje metformini hydrochloridum 500 mg (odpovídá metforminum 390 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

Popis přípravku: bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety, na jedné straně vyraženo „500“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu u dospělých, zvláště u obézních pacientů tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykémii.

- Dospělí: Přípravek Glucophage XR 500 mg může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření (viz 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin ($GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky

- U pacientů, kteří začnou nově užívat metformin-hydrochlorid, je obvyklá úvodní dávka jedna tableta Glucophage XR 500 mg jednou denně.
- Po 10 až 15 dnech by měla být dávka upravena podle hladiny glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální toleranci.
- Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně. Zvyšování dávky by mělo být prováděno v dávkových intervalech 500 mg týdně až do maximální dávky 2000 mg denně večer při jídle.

- Pokud není dosaženo kontroly glykémie při dávce 4 tablety přípravku Glucophage XR 500 mg jednou denně, mohou být pacienti převedeni na metformin-hydrochlorid s okamžitým uvolňováním v maximální dávce 3 000 mg denně.
- Pokud se zvažuje převedení z jiného perorálního antidiabetika, je třeba přerušit jeho užívání a zahájit léčbu metforminem v dávkách uvedených výše.
- U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem by měla úvodní dávka přípravku Glucophage XR 500 mg odpovídat denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním.
- U pacientů léčených metforminem dávkou vyšší než 2 000 mg denně není změna na Glucophage XR 500 mg doporučována.

Kombinace s inzulínem

Pro dosažení lepší kontroly glykémie mohou být metformin a inzulín používány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka metformin-hydrochloridu je 500 mg 1x denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle hladiny glykémie.

Starší pacienti

vzhledem k možnosti snížení renálních funkcí u pacientů vyššího věku by mělo být dávkování metforminu upraveno podle renálních funkcí. Je nutné provádět pravidelné hodnocení renálních funkcí (viz. 4.4).

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

GFR (mL/min)	Celková maximální denní dávka	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	2000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikován.

Pediatrická populace

Protože nejsou k dispozici dostatečné údaje, není používání přípravku u dětí doporučeno.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza),.
- Diabetické prekoma.

- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min).
- Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, těžká infekce, šok
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómátem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Srdeční funkce

U pacientů se srdečním selháním je větší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. Pacienti se stabilním chronickým srdečním selháním mohou užívat metformin pouze tehdy, jsou-li pravidelně monitorovány jejich srdeční a renální funkce.

U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je metformin kontraindikován (viz bod 4.3).

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Chirurgický výkon

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Další opatření

Všichni pacienti by měli pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu cukru v průběhu dne. Pacienti s nadváhou by měli pokračovat v dietě omezující příjem energie.

Pravidelně by mělo být prováděno laboratorní sledování parametrů diabetu mellitu.

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízkých hladin vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné sledování vitamínu B12. Léčba metforminem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a měla by být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

Samotný metformin nevyvolává hypoglykémii, je však doporučována opatrnost při používání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).

Obsah sodíku

Glucophage XR obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případě hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jodové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE

inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (systémové a lokální) a sympatomimetika)

Může být nutné častější sledování hladiny glykémie, zvláště v úvodu léčby. V případě nutnosti upravte dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a při jeho vysazení.

Transportéry pro organické kationty (OCT)

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2

Souběžné podávání metforminu s

- Inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může ovlivnit účinnost a renální eliminace metforminu.

Opatrnost je proto doporučována, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, kdy tyto léky jsou podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvýšit. Jestliže je potřebné, úprava dávky metforminu může být zvažována, jelikož inhibitory OCT / induktory mohou mít vliv na účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykémie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem vrozených vad, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální úmrtnosti.

Během těhotenství je důležité udržovat hladinu glukózy v krvi co nejbližší normálu, aby se snížilo riziko nepříznivých následků hyperglykémie pro matku a její dítě.

Metformin prochází placentou a dosahuje stejně vysokých hladin jako u matky.

Velké množství údajů u těhotných žen (více než 1 000 výsledků expozice) z kohortové studie založené na registru a z publikovaných údajů (metaanalýzy, klinické studie a registry) nenaznačuje zvýšené riziko vrozených abnormalit nebo fetální/neonatální toxicity po expozici metforminu v perikoncepční fázi a/nebo během těhotenství.

Existují omezené a neprůkazné důkazy o vlivu metforminu na dlouhodobý výsledek tělesné hmotnosti dětí exponovaných in utero. Zdá se, že metformin neovlivňuje motorický a sociální vývoj do 4 let věku dětí exponovaných během těhotenství, ačkoli údaje o dlouhodobých výsledcích jsou omezené. Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulinu.

Kojení

Metformin je vylučován do mateřského mléka. U kojených novorozenců/děti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Protože však jsou k dispozici pouze omezené údaje, není kojení doporučeno během léčby metforminem. Rozhodnutí, zda přerušit kojení by mělo být provedeno při zvážení přínosu kojení a možného rizika nežádoucích účinků pro dítě.

Fertilita

Fertilita samců a samic potkanů nebyla ovlivněna metforminem, který byl podáván v dávkách dosahující 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální denní dávky pro člověka vztažené k povrchu lidského těla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metformin při samostatném užívání nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Nicméně pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie v případě užívání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, inzulin nebo meglitinidy).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které spontánně ve většině případů vymizí. Pro zabránění těmto nežádoucím účinkům se doporučuje pomalé zvyšování dávek.

Při léčbě metforminem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté $>1/10$; časté $\geq 1/100$ až $<1/10$; méně časté $\geq 1/1\ 000$, $<1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$; velmi vzácné $<1/10\ 000$, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté

- Snížení /nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4.)

Velmi vzácné

- Laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Časté:

- Poruchy chuti

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté

- Gastrointestinální poruchy jako nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji objevují při zahájení léčby a ve většině případů spontánně ustoupí. Pomalé navyšování dávek může také zvýšit gastrointestinální toleranci.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné

- Ojedinelý výskyt abnormalit jaterních testů nebo hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné

- Kožní reakce jako zarudnutí, svědění a kopřivka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nepříznivé účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Hypoglykémie nebyla při dávkách metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoliv laktátová acidóza se za takových okolností vyskytovala. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje rychlou lékařskou pomoc a hospitalizaci. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky snižující hladinu cukru v krvi. Biguanidy; ATC kód: A10BA02

Mechanismus účinku

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky na bazální i postprandiální hyperglykemii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii. Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek 3 různými mechanismy:
Metformin snižuje jaterní produkci glukózy.

Metformin usnadňuje vychytávání a utilizaci glukózy v periferních tkáních, částečně zvýšením účinku inzulínu.

Metformin mění obrat glukózy ve střevě: Vychytávání z oběhu se zvyšuje a vstřebávání z potravy se snižuje. Další mechanismy připisované střevu zahrnují zvýšení uvolňování glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a snížení resorpce žlučových kyselin. Metformin mění střevní mikrobiom.

Metformin může zlepšit lipidový profil u osob s hyperlipidemií.

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo s mírným úbytkem tělesné hmotnosti.

Metformin je aktivátorem adenosinmonofosfát-proteinkinázy (AMPK) a zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových glukózových transportérů (GLUT).

Klinická účinnost:

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobou výhodu intenzivní kontroly krevního cukru u dospělých pacientů s nadváhou trpících diabetem II. typu léčených metforminem s okamžitým uvolňováním v první linii léčby po selhání diety.

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou, léčených pomocí metforminu po selhání samotné diety, prokázala:

- výrazné snížení absolutního rizika vzniku komplikací ve spojitosti s diabetem ve skupině metforminu (29,8 případů / 1 000 pacientů za rok) proti samotné dietě (43,3 případů / 1 000 pacientů za rok), $p=0,0023$ a proti skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii (40,1 případů / 1 000 pacientů za rok), $p=0,0034$;
- výrazné snížení absolutního rizika úmrtí ve spojitosti s diabetem: metformin 7,5 případů / 1 000 pacientů za rok, samotná dieta 12,7 případů / 1 000 pacientů za rok ($p = 0,017$);
- výrazné snížení absolutního rizika celkových úmrtí: metformin 13,5 případů / 1 000 pacientů za rok proti samotné dietě 20,6 případů / 1 000 pacientů za rok ($p = 0,011$) a proti skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii 18,9 případů / 1 000 pacientů za rok ($p=0,021$);
- výrazné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů / 1 000 pacientů za rok, samotná dieta 18 případů / 1 000 pacientů za rok ($p=0,01$).

V klinických výsledcích nebyl přínos užívání metforminu jako sekundární léčby v kombinaci s deriváty sulfonylurey prokázán.

U diabetu I. typu byl u vybraných pacientů podáván metformin v kombinaci s inzulínem, klinická prospěšnost této kombinace však nebyla oficiálně uznána.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání perorální dávky přípravku Glucophage XR 500 mg se absorpce metforminu významně zpomaluje ve srovnání s tabletou s okamžitým uvolňováním (T_{max} dosaženo za 2,5 hodiny) s T_{max} 7 hodin.

Po podání jednorázové perorální dávky 1 500 mg přípravku Glucophage XR 750 mg po jídle je maximální plasmatické koncentrace 1 193 ng/ml dosaženo v průměru za 5 hodin s rozpětím od 4 do 12 hodin. Bylo prokázáno, že Glucophage XR 750 mg je bioekvivalentní s přípravkem Glucophage XR 500 mg při dávce 1 500 mg s ohledem na C_{max} a AUC u zdravých subjektů po jídle a nalačno.

Po jednorázovém perorálním podání 1 tablety přípravku Glucophage XR 1 000 mg po jídle je maximální plasmatické koncentrace 1 214 ng/ml dosaženo v průměru za 5 hodin s rozpětím od 4 do 10 hodin. Bylo prokázáno, že Glucophage XR 1000 mg je bioekvivalentní s přípravkem Glucophage XR 500 mg při dávce 1 000 mg s ohledem na C_{max} a AUC u zdravých subjektů po jídle a nalačno.

Při ustáleném stavu se stejně jako u tablety s okamžitým uvolňováním C_{max} a AUC nezvyšovaly úměrně k podané dávce. AUC po jednorázové perorální dávce 2 000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním je podobná jako po podání dávky 1 000 mg metforminu s okamžitým uvolňováním dvakrát denně.

Variabilita C_{max} a AUC metforminu s prodlouženým uvolňováním u každého subjektu je srovnatelná jako u metforminu s okamžitým uvolňováním.

Při podání 2 tablet 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním po jídle se AUC zvýšila asi o 70 % (C_{max} se zvýšila o 18 % a T_{max} se mírně prodloužila asi o 1 hodinu) oproti podání nalačno.

Při podání 1 tablety 1 000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním po jídle se AUC zvýšila asi o 77 % (C_{max} se zvýšila o 26 % a T_{max} se mírně prodloužila asi o 1 hodinu) oproti podání nalačno.

Po opakovaném podávání dávky 2000 mg metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním účinné látky nebyla pozorována akumulace.

Distribuce

Vazba na plasmatické proteiny je zanedbatelná. Metformin přechází do erytrocytů. Maximální hladiny v krvi jsou nižší než maximální hladiny v plazmě a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Erytrocyty představují s největší pravděpodobností sekundární distribuční kompartment. Střední distribuční objem V_d se pohybuje od 63 do 276 L.

Metabolismus

Metformin je vylučován v nezměněné formě do moči. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je $> 400\text{mL}/\text{min}$, což naznačuje, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

Při poruše funkce ledvin je snížena renální clearance v poměru ke kreatininu, a proto je eliminační poločas prodloužený, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu na rozdíl od subjektů

s normálními renálními funkcemi. Proto je třeba přizpůsobit dávkování s přihlédnutím ke klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

magnesium-stearát, sodná sůl karmelosy, hypromelosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr PVC/PVDC/Al, krabička

Velikosti balení: 30 tablet v blistrech

60 tablet v blistrech

Všechny velikosti balení nemusí být na trhu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Santé s.a.s.

37, rue St- Romain

69008 LYON CEDEX 08

Francie

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO / REGISTRÁČNÍ ČÍSLA

18/166/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.10.2004

Datum posledního prodloužení registrace: 16.3.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 9. 2022