

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Siofor Prolong 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 500 mg metformin-hydrochloridu, což odpovídá 390 mg metforminu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky s vyraženým 'SR 500' na jedné straně a hladka na straně druhé.

Rozměry tablety: délka 16,50 mm, šířka 8,20 mm, tloušťka 6,10 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba diabetu mellitu 2. typu u dospělých, zejména u pacientů s nadváhou, v případě, že dietní opatření a cvičení nevedou k dostatečné regulaci glykémie. Siofor Prolong lze použít k monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Monoterapie u diabetu mellitu 2. typu a kombinace s ostatními perorálními antidiabetiky

- Obvyklá zahajovací dávka je jedna tableta přípravku Siofor Prolong 500 mg jednou denně.
- Dávkování by mělo být po 10 až 15 dnech upraveno podle naměřených hladin glukózy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální toleranci. Maximální doporučená dávka jsou 4 tablety přípravku Siofor Prolong 500 mg denně.
- Zvyšování dávky by mělo být prováděno v dávkových intervalech 500 mg každých 10 až 15 dní, až do maximální dávky 2000 mg jednou denně večer při jídle. Pokud není dosaženo kontroly glykémie při dávce 2000 mg přípravku Siofor Prolong jednou denně, mělo by se zvážit podání 1000 mg přípravku Siofor Prolong dvakrát denně, kdy se obě dávky podávají s jídlem. Pokud není stále dosaženo kontroly glykémie, pacienti mohou být převedeni na tablety metformin-hydrochloridu s okamžitým uvolňováním v maximální dávce 3000 mg denně.
- U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem, by měla úvodní dávka přípravku Siofor Prolong odpovídat denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním.
- U pacientů léčených dávkou metforminu vyšší než 2000 mg denně není změna na Siofor Prolong doporučována.

- Plánujete-li přechod z léčby jiným perorálním antidiabetikem, přerušte podávání jiného léčiva a léčbu přípravkem Siofor Prolong zahajte výše uvedenou dávkou.

Kombinace s inzulínem

Pro dosažení lepší kontroly hladiny glukózy v krvi lze použít metformin-hydrochlorid a inzulín v kombinované terapii.

Obvyklá počáteční dávka přípravku Siofor Prolong 500 mg je jedna tableta jednou denně, zatímco dávka inzulínu se upraví podle naměřených hladin glukózy v krvi.

Starší pacienti

Vzhledem k možnému snížení funkce ledvin u starších pacientů by dávkování metformin-hydrochloridu mělo být upraveno v závislosti na funkčnosti ledvin. Pravidelné hodnocení funkce ledvin je nezbytné (viz bod 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, děti nemají přípravek Siofor Prolong užívat.

Způsob podání

Tablety polkněte celé a zapijte vodou. Nesmí být žvýkány ani drceny.

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 prekóma
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- Akutní stavy, které mohou ovlivnit funkci ledvin, např.:
 - dehydratace,
 - závažná infekce,

- šok
- Onemocnění, která mohou ve tkáních vyvolat hypoxii (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronických onemocnění), např.:
 - dekompenzované srdeční selhání
 - respirační selhání
 - infarkt myokardu v nedávné době
 - šok
- Jaterní nedostatečnost, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus

4.4 Zvláštní upozornění a 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 kómou. 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.

Lékař by měl pacienty upozornit na riziko a příznaky laktátové acidózy.

Funkce ledvin

Před zahájením léčby má být vyšetřena rychlost glomerulární filtrace a následně v pravidelných intervalech kontrolována, 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 monitorováni jejich srdeční a renální funkce.

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

Aplikace jodovaných kontrastních látek

Intravaskulární podání jodovaných 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, dokud nebyla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Operace

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 upozornění:

Všichni pacienti by měli i nadále dodržovat dietu s pravidelným přísunem sacharidů během dne. Pacienti s nadváhou by měli pokračovat v dietě omezující přísun energie.

Obvyklá laboratorní vyšetření používaná k monitorování diabetu by měla být prováděna pravidelně.

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

Samotný metformin nevyvolává hypoglykémii; opatrnosti je zapotřebí při jeho současném užívání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).

Obal tablety může být přítomen ve stolici. Pacienti by měli být informováni, že je to normální.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné užívání se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, a to zvláště při hladovění, malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jodované 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, dokud nebyla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

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 vnitřním hyperglykemickým účinkem (např. glukokortikoidy (systémové a lokální podání) a sympatomimetika)

Může být potřeba častějšího sledování hladiny glukózy v krvi, a to zvláště na začátku léčby. Je-li to nutné, upravujte dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a po 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) mohou zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) mohou snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) mohou ovlivnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykemie 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 hyperglykemie pro matku a její dítě.

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

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen (více než 1000 výsledků expozice) z kohortové studie založené na registru a z publikovaných údajů (metaanalýzy, klinické studie a registry) nenaznačují 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 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 inzulínu.

Kojení

Metformin se vylučuje do lidského mateřského mléka. U kojených novorozenců/kojenců nebyl zaznamenán žádný nežádoucí účinek. Avšak protože jsou k dispozici pouze omezené údaje, kojení se v průběhu léčby metforminem nedoporučuje. Rozhodnutí, zda přerušit kojení, by mělo být provedeno s ohledem na přínosy kojení a možné riziko nežádoucích účinků na dítě.

Fertilita

Fertilita samců nebo samic potkanů nebyla metforminem ovlivněna, když byl podáván v dávkách 600 mg/kg/den, které jsou při srovnání plochy povrchu těla přibližně trojnásobkem maximální doporučené denní dávky pro člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metformin při monoterapii nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

Při používání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, inzulínem, meglitinidy) by však pacienti měli být na riziko vzniku hypoglykemie upozorněni.

4.8 Nežádoucí účinky

V postmarketingových datech a kontrolovaných klinických studiích bylo hlášení nežádoucích účinků u pacientů léčených metforminem s prodlouženým uvolňováním podobné povahy a závažnosti jako u pacientů léčených metforminem s okamžitým uvolňováním.

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které spontánně ve většině případů vymizí.

Při léčbě přípravkem Siofor Prolong se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky.

Četnost výskytu je definována následovně:

Velmi častý: $\geq 1/10$

Častý: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně častý: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$

Vzácný: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$

Velmi vzácný: $< 1/10000$

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 vyskytují nejčastěji při zahajování léčby a ve většině případů spontánně odezní. Gastrointestinální snášenlivost lze zlepšit i pomalým zvyšováním dávky.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné:

- Ojedinelé případy abnormalit v jaterních funkčních testech nebo hepatitida, které vymizí po vysazení metforminu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné:

- Kožní reakce jako erytém, svědění, kopřivka.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Hypoglykemie nebyla pozorována ani po požití dávek až do 85 g metforminu, ačkoliv laktátová acidóza se za těchto podmínek objevila. Výrazné předávkování metforminem nebo přítomnost rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je závažný zdravotní stav,

který vyžaduje hospitalizaci pacienta. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, kromě inzulinů, biguanidy
Kód ATC: A10BA02

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky, snižuje bazální i postprandiální hladinu cukru v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulinu a nedochází tedy k hypoglykémii.

Mechanismus účinku

Metformin může působit prostřednictvím tří mechanismů:

- snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy
- ve svalech zvýšením citlivosti na inzulin, zlepšením vychytávání a využití glukózy na periferii
- oddálením absorpce glukózy ve střevech.

Ovlivněním glykogensyntázy stimuluje metformin intracelulární syntézu glykogenu.

Metformin zvyšuje transportní kapacitu všech typů membránových přenašečů glukózy (GLUT).

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích byly hlavními neglykemickými účinky metforminu stabilní tělesná hmotnost nebo mírný váhový úbytek.

Metformin s okamžitým uvolňováním u člověka příznivě ovlivňuje metabolismus tuků, a to nezávisle na ovlivnění glykemie. Tento účinek byl při terapeutických dávkách pozorován v kontrolovaných střednědobých i dlouhodobých klinických studiích; metformin s okamžitým uvolňováním snižuje hladinu celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů. Podobná účinnost nebyla prokázána u formy s prodlouženým uvolňováním, pravděpodobně v důsledku večerního podávání, a může dojít ke zvýšení triglyceridů.

Klinická účinnost:

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) potvrdila dlouhodobý přínos intenzivní kontroly krevního cukru u pacientů s nadváhou trpících diabetem 2. typu léčených metforminem s okamžitým uvolňováním v první linii léčby po selhání diety. Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metforminem poté, co se neosvědčila pouze předepsaná dieta, odhalila:

- významné snížení absolutního rizika všech komplikací spojených s diabetem ve skupině pacientů léčených metformin-hydrochloridem (29,8 případů/1000 pacientů/rok) ve srovnání se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientů/rok), $p = 0,0023$, a ve srovnání s kombinovanými skupinami pacientů léčenými monoterapií derivátů sulfonylurey a inzulinem (40,1 případů/1000 pacientů/rok), $p = 0,0034$;
- významné snížení absolutního rizika mortality v souvislosti s diabetem: metformin-hydrochlorid - 7,5 případů/1000 pacientů/rok, samotná dieta - 12,7 případů/1000 pacientů/rok, $p = 0,017$;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin-hydrochlorid - 13,5 případů/1000 pacientů/rok ve srovnání se samotnou dietou - 20,6 případů/1000 pacientů/rok ($p = 0,011$), a ve srovnání s kombinovanými skupinami pacientů léčenými monoterapií derivátů sulfonylurey a inzulinem 18,9 případů/1000 pacientů/rok ($p = 0,021$);
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin-hydrochlorid - 11 případů/1000 pacientů/rok, samotná dieta - 18 případů/1000 pacientů/rok ($p = 0,01$).

Přínos z hlediska klinických výsledků nebyl u metforminu při použití jako léku druhé volby v kombinaci s deriváty sulfonylurey pozorován.

U diabetu 1. typu byla kombinace metforminu a inzulínu použita u vybraných pacientů. Klinické přínosy této kombinace však nebyly formálně potvrzeny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání perorální dávky tablety s prodlouženým uvolňováním se absorpce metforminu významně zpomaluje s $T_{\max}$ 7 hodin ve srovnání s tabletou s okamžitým uvolňováním ($T_{\max}$ u tablety s okamžitým uvolňováním je 2,5 hodiny).

Při ustáleném stavu se stejně jako u tablety s okamžitým uvolňováním $C_{\max}$ a AUC nezvyšovaly úměrně k podané dávce. Křivka plazmatické koncentrace léčiva v závislosti na čase (AUC) po jednorázové perorální dávce 2000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním je podobná křivce po podání dávky 1000 mg metforminu s okamžitým uvolňováním dvakrát denně.

Intrasubjektová variabilita maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) a AUC metforminu s prodlouženým uvolňováním je srovnatelná s tabletami metforminu s okamžitým uvolňováním.

Pokud je tableta s prodlouženým uvolňováním podána nalačno, snížilo se AUC o 30 % ($C_{\max}$, a $T_{\max}$ nejsou ovlivněny).

Průměrná absorpce metforminu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním se téměř nemění složením jídla.

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

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Metformin prostupuje do erytrocytů. Maximální koncentrace v krvi je nižší než maximální koncentrace v plazmě a je jí dosaženo přibližně ve stejném čase. Červené krvinky s největší pravděpodobností vytvářejí sekundární distribuční kompartment. Průměrná hodnota distribučního objemu (V_d) byla v intervalu 63–276 l.

Biotransformace

Metformin se vylučuje v moči v nezměněné formě. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což ukazuje, že metformin se vylučuje prostřednictvím glomerulární filtrace a tubulární sekrece. Po perorálním podání je eliminační poločas terminální fáze přibližně 6,5 hodin.

Při poruše funkce ledvin se renální clearance snižuje úměrně ke clearance kreatininu a poločas eliminace se tak prodlužuje, což vede ke zvýšení hladiny 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

Preklinická data založená na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalila žádná zvláštní rizika pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl karmelosy
Hypromelosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15, 30, 60, 90 nebo 120 tablet s prodlouženým uvolňováním v blistrech z Al folie a PVC.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín, Německo

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)

18/526/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 1. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 5. 2023