

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Teva XR 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.

Bílé až téměř bílé tablety oválného tvaru, s vyraženým "93" na jedné straně a "7267" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba diabetes mellitus typu 2 u dospělých, zejména u pacientů s nadváhou, jestliže dietní opatření a cvičení samy o sobě nevedou k adekvátnímu zvládnutí glykemie.

Metformin s prodlouženým uvolňováním lze užívat jako monoterapii nebo v kombinaci s jinými 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 bod 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

- Obvyklá zahajovací dávka je jedna tableta jednou denně.
- Po 10 až 15 dnech musí být dávka upravena na základě měření hladiny glukózy v krvi. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální snášenlivost. Maximální doporučená dávka jsou 4 tablety denně.
- Zvyšování dávky by mělo být prováděno v dávkových intervalech 500 mg každých 10-15 dní, až do maximální dávky 2000 mg jednou denně večer při jídle. V případě, že kontrola glykemie není dosažena při podání dávky 2000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním jednou denně, mělo by být zváženo podání dávky 1000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním dvakrát denně, obě dávky by měly být podány spolu s jídlem. Pokud není ani po tomto opatření dosaženo správné kontroly glykemie, pacienti by měli být převedeni na standardní tablety metforminu s maximální dávkou 3000 mg denně.

- U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem ve formě tablet, by měla úvodní dávka přípravku Metformin Teva XR odpovídat denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním. U pacientů léčených metforminem v dávce vyšší než 2000 mg denně, se převedení na přípravek Metformin Teva XR nedoporučuje.
- Pokud bude pacient převeden z jiného antidiabetického přípravku na přípravek Metformin Teva XR, je nutné přerušit užívání tohoto přípravku a zahájit léčbu přípravkem Metformin Teva XR podle doporučení pro dávkování.

Kombinace s inzulínem

Metformin a inzulín lze podávat v kombinované terapii tak, aby se dosáhlo lepší regulace hladiny glukózy v krvi. Metformin Teva XR se podává v obvyklé zahajovací dávce jedné tablety jednou denně, zatímco dávka inzulínu se upravuje na základě měření hladiny glukózy v krvi.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravku 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 (bude rozdělena do 2–3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	2 000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2 000 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	1 000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikován.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatečným klinickým informacím, se přípravek Metformin Teva XR nedoporučuje k použití u dětí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na metformin-hydrochlorid 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 onemocnění s možností narušení renálních funkcí, například dehydratace, závažné infekce, šok.

- Onemocnění, která mohou způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění) například dekompenzované srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- Jaterní insuficience, akutní alkoholová intoxikace, 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 kardiorespiračním 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 kómatem. 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 monitorováni jejich srdeční a renální funkce.

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

Podání 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.

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.

Jiná opatření

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s pravidelným rozložením příjmu uhlohydrátů v průběhu dne. Pacienti s nadváhou musí pokračovat v dietě s omezením příjmu energie.

Pravidelně musí být prováděny obvyklé laboratorní testy, sloužící k monitorování diabetes mellitus.

Metformin může snižovat hladiny vitaminu B12 v séru. 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 (jako je anémie nebo neuropatie) je třeba monitorovat hladiny vitaminu B12 v séru. U pacientů s rizikovými faktory pro nedostatek vitaminu B12 může být nezbytné pravidelné monitorování hladin vitaminu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a má být zajištěna vhodná korektivní léčba nedostatku vitaminu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

Metformin sám nikdy nezpůsobuje hypoglykemii, i když při jeho použití v kombinaci s inzulínem nebo ostatními perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy) je vhodná opatrnost.

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

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace, které se nedoporučují

Alkohol

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

Jódové 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 místní podání), a sympatomimetika)

Může být vyžadováno častější sledování hladiny glukózy v krvi, zejména na začátku léčby. V případě potřeby upravte dávkování metforminu během léčby jiným 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) 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/induktory OTC 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 abnormalit, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální mortality. 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 1 000 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 věku 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 je vylučován do mateřského mléka. U kojených novorozenců/děti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Nicméně vzhledem k omezenému množství dat se používání metforminu během kojení nedoporučuje. Je nutné rozhodnout, zda ukončit kojení s přihlédnutím k přínosu kojení a potenciálnímu riziku 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 podávaný ve formě monoterapie nezpůsobuje hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti však musí být upozorněni na riziko hypoglykemie v

případě, že je metformin užíván v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, inzulin, meglitinidy).

4.8. Nežádoucí účinky

V publikovaných postmarketingových datech a v kontrolovaných klinických studiích byly zaznamenány nežádoucí účinky u metforminu s prodlouženým účinkem 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 ve většině případů spontánně vymizí. Pro zabránění těmto nežádoucím účinkům se doporučuje dávky zvyšovat pomalu.

Při léčbě metforminem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky. Frekvence výskytu je rozlišena následovně: velmi časté: $\geq 1/10$; časté: $\geq 1/100$, $< 1/10$; 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 zjistit).

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

Poruchy metabolismu a výživy

Časté

- snížení hladiny/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 nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji vyskytují na začátku léčby a ve většině případů samovolně vymizí. Pomalé zvyšování dávky rovněž může zlepšit gastrointestinální snášenlivost.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné

- Jednotlivě hlášené případy abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitida, projevující se po vysazení metforminu.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné

- kožní reakce jako je erytém, pruritus, 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

4.9. Předávkování

Hypoglykemie nebyla při dávce metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoli laktátová acidóza se za uvedených okolností vyskytla. Vysoké předávkování metforminem nebo doprovodná rizika mohou vést k laktátové acidóze. Laktátovou acidózu je třeba považovat za náhlou příhodu a léčit ji za hospitalizace. Nejúčinnější metodou pro odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva snižující hladinu krevní glukózy, kromě inzulínů, biguanidy.

ATC kód: A10BA02.

Mechanismus účinku

Metformin je biguanid s antihyperglykemickými účinky na bazální i postprandiální hyperglykémii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykémii.

Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek 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

Výsledky prospektivní randomizované studie (UKPDS) potvrdily dlouhodobý účinek při kontrole hodnot glykémie u obézních dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených metforminem s okamžitým uvolňováním v první linii léčby po selhání diety.

Analýza výsledků studie u obézních pacientů léčených metforminem, kde pouze předepsaná dieta nestačí udržet glykémii, prokázala:

- signifikantní snížení absolutního rizika komplikací souvisejících s diabetes mellitus ve skupině, které byl podáván metformin (29,8 případů/ 1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku) oproti skupině se samotnou dietou (43,3 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku), $p=0,0023$, a oproti skupinám s podáváním kombinované terapie deriváty sulphonylurey a s podáváním inzulínu v monoterapii (40,1 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku), $p=0,0034$.

- signifikantní snížení absolutního rizika úmrtnosti spojené s diabetes mellitus: metformin 7,5 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, pouze dieta: 12,7 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, $p=0,017$;
- signifikantní snížení absolutního rizika celkové úmrtnosti: metformin 13,5 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku oproti samostatné dietě 20,6 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku ($p=0,011$) a oproti skupinám s podáváním kombinované terapie deriváty sulphonylurey a s podáváním inzulínu v monoterapii 18,9 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku ($p=0,021$);
- signifikantní snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, pouze dieta: 18 případů/1000 pacientů, léčených po dobu 1 roku, ($p=0,01$).

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

U diabetu prvního typu byla kombinace metforminu a inzulínu použita u vybraných pacientů, klinický význam této kombinace však dosud nebyl formálně stanoven.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání tablety s prodlouženým uvolňováním je absorpce metforminu významně prodloužena ve srovnání s tabletami s okamžitým uvolňováním účinné látky. T_{max} je dosaženo za 7 hodin (T_{max} u tablety s okamžitým uvolňováním je 2,5 hodiny).

Při ustáleném stavu, podobně jako u tablety s okamžitým uvolněním účinné látky, nedochází k úměrnému zvýšení hodnoty C_{max} a AUC v závislosti na podané dávce. AUC je po jednorázovém perorálním podání dávky 2000 mg metforminu u tablet s prodlouženým uvolňováním účinné látky podobné jako při podání dávky 1000 mg metforminu u tablet s okamžitým uvolňováním účinné látky dvakrát denně.

Individuální variabilita C_{max} a AUC u tablet metforminu s prodlouženým uvolňováním účinné látky je srovnatelná s variabilitou u tablet metforminu s okamžitým uvolňováním účinné látky. Ačkoli AUC je snížena o 30% při podání tablety s prodlouženým uvolňováním účinné látky nalačno, nedochází k ovlivnění ani C_{max} ani T_{max} .

Absorpce metforminu z tablety s prodlouženým uvolňováním účinné látky není ovlivněna složením potravy. Po opakovaném podávání dávky 2000 mg metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním účinné látky nebyla pozorována akumulace.

Distribuce:

Vazba na plazmatické 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.

Biotransformace:

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

Eliminace:

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což naznačuje, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zřejmý konečný eliminační poločas 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 přípravku

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Hypromelosa (E454)
Ethylcelulosa
Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Al/Al blistry nebo aclar blistry.
Velikosti balení: 1, 20, 28, 30, 56, 60, 90 a 120 tablet s prodlouženým uvolňováním.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Radlická 3185/1c
150 00 Praha
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

18/054/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 2. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 12. 2023