

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Zexitor 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 nepotahovaná tableta ve tvaru tobolky, o rozměrech 16,50 mm x 8,20 mm, s vyraženým nápisem "XR500" na jedné straně a hladká na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u pacientů s nadváhou tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykemií.

Zexitor tablety s prodlouženým uvolňováním lze užívat jako monoterapii, nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo inzulinem.

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu léčených metforminem v léčbě první linie po selhání dietárních 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 počáteční dávka je jedna tableta přípravku Zexitor 500 mg denně.
- Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit gastrointestinální toleranci. Maximální doporučená dávka je 4 tablety přípravku Zexitor 500 mg denně.
- Zvyšování dávek má být prováděno v dávkových intervalech 500 mg týdně až do maximální dávky 2000 mg jednou denně večer při jídle.
- Pokud není dosaženo kontroly glykemie při dávce 4 tablety s prodlouženým uvolňováním přípravku Zexitor 500 mg, je možné pacienta převést na metforminové tablety s okamžitým uvolňováním v maximální dávce 3000 mg denně.
- U pacientů, kteří jsou již léčeni metforminem má úvodní dávka přípravku Zexitor odpovídat

denní dávce metforminu s okamžitým uvolňováním.

- U pacientů léčených metforminem v dávce vyšší než 2000 mg denně, se změna na Zexitor nedoporučuje.
- Pokud se plánuje přechod z jiného perorálního antidiabetika je třeba přerušit jeho užívání a zahájit podávání přípravku Zexitor v dávce uvedené výše.

Kombinace s inzulínem:

Pro dosažení lepší kontroly glykemie mohou být metformin a inzulín používány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka tablet s prodlouženým uvolňováním Zexitor je 500 mg jednou denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle hladiny glykemie.

Starší pacienti:

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Před zahájením léčby přípravky obsahujícími metformin je zapotřebí vyhodnotit hodnotu glomerulární filtrace (GFR) a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresse poruchy funkce ledvin a u starších pacientů je nutné vyšetřit funkci ledvin častěji, např. každých 3–6 měsíců.

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

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatku potřebných údajů se přípravek Zexitor nemá podávat dětem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoliv typ akutní metabolické acidózy (například laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetické prekóma.
- Závažné selhání funkce ledvin (GFR < 30 ml/min).
- Akutní stavy s možností narušení funkce ledvin, například:
 - dehydratace,
 - závažná 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 opatření pro použití

Laktátová acidóza:

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, nejčastěji se vyskytuje při akutním zhoršení funkce ledvin nebo kardiopulmonálním onemocněním či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení funkce ledvin a tím se zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) je nutné metformin dočasně vysadit a doporučuje se kontaktovat zdravotnického pracovníka.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně zhoršit funkci ledvin (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), je zapotřebí zahájit s opatrností u pacientů léčených metforminem. Dalšími rizikovými faktory pro laktátovou acidózu jsou nadměrné požívání alkoholu, nedostatečná funkce jater, neadekvátně kontrolovaný diabet mellitus, ketóza, dlouhodobé hladovění a jakékoliv podmínky spojené s hypoxií, dále souběžné používání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Lékaři musí pacienty a/nebo pečovatele upozornit na riziko laktátové acidózy. Laktátová acidóza se vyznačuje acidotickou dyspnoe, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě podezřelých příznaků má pacient přestat metformin užívat a neprodleně vyhledat lékařskou pomoc. Mezi laboratorní diagnostické známky patří snížení pH krve (< 7,35), plazmatická hladina laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšený aniontový gap a poměr laktát/pyruvát.

Renální funkce:

Před zahájením léčby a pravidelně poté je nutné vyšetřit GFR, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a je nutné jej dočasně vysadit za přítomnosti stavů, které mění funkci ledvin, 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).

Podávání jódových kontrastních látek:

Intravenózní podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii vyvolané kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Užívání metforminu musí být přerušeno před vyšetřením nebo v době vyšetření a nesmí být znovu obnoveno dříve než 48 hodin po ukončení vyšetření, a to pouze po vyšetření renálních funkcí a ověření, že jsou stabilní, viz bod 4.2 a 4.5.

Chirurgický výkon:

Podávání metforminu musí být přerušeno v době chirurgického zákroku v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po chirurgickém zákroku nebo obnovení perorální výživy, a to pouze v případě obnovení normální renální funkce.

Další opatření:

Všichni pacienti mají pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu cukru v průběhu dne. Pacienti s nadváhou mají 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 hladiny vitamínu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a má 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).

Může se stát, že se obal tablety objeví ve stolici. Je třeba pacienta upozornit na to, že je to normální.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Akutní intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případě:

- hladovění nebo malnutrice,
- poruchy funkce jater.

Jodové kontrastní látky

Užívání metforminu musí být přerušeno před vyšetřením nebo v době vyšetření a nesmí být znovu obnoveno dříve než 48 hodin po ukončení vyšetření, a to pouze po vyšetření renálních funkcí a ověření, že jsou stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit funkci ledvin, což může zvýšit riziko laktátové acidózy, např. nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, inhibitory ACE, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková diuretika. Při zahájení či používání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nezbytné pečlivě sledovat funkci ledvin.

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

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

Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrátem jak pro transportéry OCT1, tak OCT2.

Společné podávání metforminu s:

- inhibitory OCT1 (například verapamilem) může snížit účinnost metforminu,
- induktory OCT1 (například rifampicinem) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu,
- inhibitory OCT2 (například cimetidinem, dolutegravirem, ranolazinem, trimethoprimem, vandetanibem, isavukonazolem) může snížit eliminaci metforminu ledvinami, a tím způsobit zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- inhibitory jak OCT1, tak OCT2 (například krizotinibem, olaparibem) může pozměnit účinnost a eliminaci metforminu ledvinami.

Proto se doporučuje postupovat opatrně, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, když se tyto léky podávají společně s metforminem, protože se koncentrace metforminu v plazmě mohou zvýšit. Bude-li to nutné, lze zvážit úpravu dávky metforminu, protože inhibitory/induktory OCT mohou účinnost metforminu změnit.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaná cukrovka 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.

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 až 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. Protože však jsou k dispozici pouze omezené údaje, není kojení doporučeno během léčby metforminem. Rozhodnutí, zda přerušit kojení či ne, má být provedeno po 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 doporučené denní dávky pro člověka vztahované 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 hypoglykemie 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 metformin-hydrochloridem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním se mohou objevit následující nežádoucí účinky.

Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté: $>1/10$; časté $\geq 1/100$, $<1/10$; méně časté $\geq 1/1000$, $<1/100$; vzácné $\geq 1/10000$, $<1/1000$; velmi vzácné $<1/10000$ a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Poruchy metabolismu a výživy

Časté:

- Nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4.)

Velmi vzácné:

- Laktátová acidóza (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy nervového systému

Časté:

- Porucha chuti

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:

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

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné:

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné:

- Kožní reakce jako erytém, pruritus a 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 dávkách metformin-hydrochloridu až 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: Léčiva k terapii diabetu, antidiabetika, kromě inzulínů.

ATC kód: A10BA02

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky, snižuje bazální i postprandiální hladinu glukózy v plazmě. Nestimuluje sekreci inzulínu a nedochází tedy k hypoglykemii.

Mechanismus účinku:

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 také 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-aktivované 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, kteří se léčili 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:

- významné snížení absolutního rizika vzniku jakékoli komplikace ve spojitosti s diabetem ve skupině s metforminem (29,8 případů / 1 000 pacientoroků) proti samotné dietě (43,3 případů / 1000 pacientoroků), $p=0,0023$ a proti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii (40,1 případů / 1 000 pacientoroků), $p=0,0034$;
- významné snížení absolutního rizika úmrtí ve spojitosti s diabetem: metformin 7,5 případů / 1000 pacientoroků, samotná dieta 12,7 případů / 1 000 pacientoroků, $p = 0,017$;
- významné snížení absolutního rizika celkových úmrtí: metformin 13,5 případů / 1 000

pacientoroků proti samotné dietě 20,6 případů / 1 000 pacientoroků ($p=0,011$) a proti kombinovaným skupinám léčeným deriváty sulfonylurey a inzulínem v monoterapii 18,9 případů / 1 000 pacientoroků ($p=0,021$);

- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů / 1 000 pacientoroků, samotná dieta 18 případů / 1 000 pacientoroků ($p=0,01$).

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 perorálním podání tablety 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním dojde oproti tabletám s okamžitým uvolňováním k zásadnímu zpomalení vstřebávání metforminu s max. časem $T_{max} = 7$ hodin (T_{max} pro tablety s okamžitým uvolňováním je 2,5 hodiny).

Po jednorázovém perorálním podání dávky 1500 mg metforminu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním o síle 750 mg po jídle je dosaženo maximálních koncentrací v plazmě 1193 ng/ml v průměru za 5 hodin s rozpětím od 4 do 12 hodin. Bylo prokázáno, že tableta 750 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním je bioekvivalentní tabletě 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním v dávce 1500 mg, pokud jde o C_{max} a AUC u zdravých subjektů po jídle a na lačno.

Po jednorázovém podání 1 tablety metforminu 1000 mg s prodlouženým uvolňováním po jídle bylo dosaženo maximálních plazmatických koncentrací 1214 ng/ml v průměru za 5 hodin s rozpětím od 4 do 10 hodin. Tablety 1000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním prokázaly bioekvivalenci s tabletami 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním v dávce 1000 mg, pokud jde o C_{max} a AUC u zdravých subjektů po jídle a na lačno.

V ustáleném stavu, podobně jako u formy s okamžitým uvolňováním, se C_{max} a AUC nezvyšují úměrně k podané dávce. Po podání jednorázové perorální dávky 2000 mg metforminu v tabletách s prodlouženým uvolňováním je AUC podobná, jako po podání 1000 mg metforminu v tabletách s okamžitým uvolňováním dvakrát denně.

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

Po podání 2 tablet 500 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním po jídle se AUC zvýšila o 70 % (C_{max} vzrostla o 18 % a T_{max} se mírně prodloužil přibližně o 1 hodinu) v porovnání s podáním na lačno.

Po podání 1 tablety 1000 mg metforminu s prodlouženým uvolňováním po jídle se AUC zvýšila přibližně o 77 % (C_{max} vzrostla o 26 % a T_{max} se mírně prodloužil přibližně o 1 hodinu) v porovnání s podáním na lačno.

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

Distribuce

Vazba na proteiny krevní plazmy je zanedbatelná. Metformin proniká do erytrocytů. Maximální hladiny v krvi jsou nižší než maximální hladiny v plazmě a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Erytrocyty s největší pravděpodobností představují sekundární distribuční kompartment. Střední distribuční objem (V_d) se pohybuje v rozsahu 63 až 276 l.

Biotransformace

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. 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 zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

Při poruše funkce ledvin je snižena renální clearance v poměru ke kreatininu, a proto je poločas eliminace 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 podání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Povidon K30
Hyromelosa

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

Tablety jsou distribuovány v průhledných PVC/Al blistrech v krabičkách po 28 nebo 56 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novatin Limited
230, Second Floor Eucharistic Congress Road
Mosta, MST 9039
Malta

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

18/1005/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 9. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 5. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 1. 2024