

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metformin USV, 500 mg, tabletki powlekane

## 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg metforminy chlorowodoru, co odpowiada 390 mg metforminy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z głębokim rowkiem dzielącym po jednej stronie i płytszym rowkiem dzielącym po drugiej stronie.

Tabletki mogą być dzielone na pół.

## 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, szczególnie u pacjentów z nadwagą, jeśli za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii.

- U osób dorosłych preparat Metformin tabletki powlekane można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną.
- U dzieci w wieku od 10 lat oraz u młodzieży, preparat Metformin tabletki można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną.

U pacjentów z cukrzycą typu 2 i z nadwagą, u których stosowano metforminę jako lek pierwszego rzutu po niepowodzeniu leczenia dietetycznego, wykazano mniejszą częstość występowania powikłań cukrzycy (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

*W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:*

- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 500 lub 800 mg chlorowodoru metforminy, podawana 2 lub 3 razy na dobę podczas posiłków lub po posiłkach.
- Po 10-15 dniach dawkę należy dostosować w zależności od wyników pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję leku w przewodzie pokarmowym. U pacjentów otrzymujących duże dawki metforminy (2-3 g na dobę), zamiast dwóch tabletek preparatu Metformin 500 mg tabletki powlekane można zastosować jedną tabletkę preparatu Metformin 1000 mg tabletki powlekane. Zalecana dawka maksymalna chlorowodoru metforminy to 3 g na dobę, w 3 dawkach podzielonych.
- Jeśli planuje się zastąpienie innego doustnego leku przeciwcukrzycowego metforminą: bezpośrednio po odstawieniu poprzednio stosowanego leku należy rozpocząć podawanie metforminy w dawce wskazanej powyżej.

*W skojarzeniu z insuliną:*

Chlorowodorek metforminy można stosować w leczeniu skojarzonym z insuliną w celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Chlorowodorek metforminy podaje się w zazwyczaj stosowanej dawce początkowej 500 mg lub 850 mg 2 lub 3 razy na dobę, natomiast dawkę insuliny należy dostosować w zależności od wyników pomiaru stężenia glukozy we krwi.

Osoby w podeszłym wieku:

Z uwagi na ryzyko zaburzeń czynności nerek u osób w podeszłym wieku, dawkę chlorowodoru metforminy należy dostosować w zależności od stanu czynności nerek. Konieczna jest regularna ocena czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

*W monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną:*

Preparat Metformin 500 mg tabletki powlekane można stosować u dzieci w wieku od 10 lat oraz u młodzieży.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy, podawana raz na dobę podczas posiłków lub po posiłkach.

Po 10-15 dniach dawkę należy dostosować w zależności od wyników pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawiać tolerancję leku w przewodzie pokarmowym. Zalecana dawka maksymalna chlorowodoru metforminy to 2 g na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chlorowodorek metforminy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Kwasica ketonowa, rozwijająca się śpiączka cukrzycowa.
- Niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min).
- Ostre stany, które mogą zaburzać czynność nerek, takie jak:

- odwodnienie
- ciężkie zakażenie
- wstrząs
- donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- Choroby ostre lub przewlekłe, które mogą powodować niedotlenienie tkanek, takie jak:
  - niewydolność serca lub niewydolność oddechowa
  - świeży zawał mięśnia sercowego
  - wstrząs
- Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholowe, alkoholizm.
- Karmienie piersią.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa jest rzadkim, ale groźnym powikłaniem metabolicznym, które może występować w wyniku kumulacji chlorowodoru metforminy w organizmie. W przypadku braku szybkiego leczenia śmiertelność jest wysoka. Opisane przypadki kwasicy mleczanowej występowały głównie u pacjentów z cukrzycą i niewydolnością nerek znacznego stopnia. Częstość występowania kwasicy mleczanowej można zmniejszyć dzięki ocenie innych towarzyszących czynników ryzyka, takich jak źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwała głódówka, nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby i stany przebiegające z niedotlenieniem.

##### *Rozpoznanie:*

Należy rozważyć ryzyko kwasicy mleczanowej w przypadku występowania nieswoistych objawów, takich jak skurcze mięśni, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, np. bóle brzucha, oraz znaczne osłabienie.

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością (oddechem kwasicznym), bólami brzucha i hipotermią, po której następuje śpiączka. Wyniki badań laboratoryjnych pomocne w rozpoznaniu to: zmniejszenie wartości pH krwi, stężenie mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/L i zwiększona przerwa anionowa oraz stosunek mleczanów do pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy odstawić chlorowodorek metforminy i natychmiast przewieźć pacjenta do szpitala (patrz punkt 4.9).

##### Czynność nerek

Ponieważ chlorowodorek metforminy jest wydalany przez nerki, należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, a następnie powtarzać oznaczenia w regularnych odstępach czasu:

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy znajduje się na górnej granicy normy oraz u osób w podeszłym wieku.

U osób w podeszłym wieku zaburzenia czynności nerek są częste i bezobjawowe. Należy zachować szczególną ostrożność w sytuacjach, w których może dochodzić do zaburzeń czynności nerek, na przykład podczas rozpoczynania stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, moczopędnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

#### Stosowanie środków kontrastujących zawierających jod

Z uwagi na ryzyko niewydolności nerek chlorowoderek metforminy należy odstawić przed badaniem radiologicznym z donaczyniowym podaniem środków kontrastujących zawierających jod lub w dniu badania. Podawanie leku można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin i tylko pod warunkiem, że powtórzono badanie czynności nerek i uzyskano wynik prawidłowy (patrz punkt 4.5).

#### Zabiegi chirurgiczne

Chlorowoderek metforminy należy odstawić 48 godzin przed planowanym zabiegiem chirurgicznym wykonywanym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Na ogół nie należy podawać leku wcześniej niż przed upływem 48 godzin po zabiegu lub przywróceniu żywienia doustnego, i tylko pod warunkiem, że czynność nerek jest prawidłowa.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Rozpoznanie cukrzycy typu 2 powinno zostać potwierdzone przed rozpoczęciem leczenia chlorowodorkiem metforminy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, prowadzonych przez rok, nie stwierdzono wpływu chlorowodoru metforminy na wzrost i dojrzewanie. Jednak z uwagi na brak danych długookresowych zaleca się dokładną obserwację tych parametrów w trakcie leczenia chlorowodorkiem metforminy, szczególnie u dzieci, które nie osiągnęły jeszcze wieku dojrzewania.

*Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:*

Tylko 15 dzieci w wieku od 10 do 12 lat wzięło udział w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących dzieci i młodzieży. Mimo braku różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chlorowodoru metforminy u dzieci poniżej 12 lat i dzieci starszych, zaleca się szczególną ostrożność w przypadku przepisywania leku dzieciom w wieku 10-12 lat.

#### **Inne środki ostrożności**

- Wszyscy pacjenci powinni stosować dietę z zachowaniem uregulowanego spożycia węglowodanów w ciągu doby. Pacjenci z nadwagą powinni stosować dietę ograniczającą podaż energii.
- Należy regularnie wykonywać rutynowe badania laboratoryjne w celu monitorowania cukrzycy.
- Sam chlorowoderek metforminy nie powoduje hipoglikemii, ale zaleca się ostrożność w przypadku leczenia skojarzonego z insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika.

## 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

### Połączenia niezalecane

#### *Alkohol*

Ostre zatrucie alkoholowe zwiększa ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, zwłaszcza w przypadku:

- głodówki lub niedożywienia
- niewydolności wątroby

Należy unikać spożywania alkoholu i stosowania leków zawierających alkohol.

### Środki kontrastujące zawierające jod (patrz punkt 4.4)

Donaczyniowe podanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, powodując kumulację chlorowodoru metforminy w organizmie i ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej. Chlorowodorek metforminy należy odstawić przed badaniem radiologicznym z użyciem środków kontrastujących zawierających jod, lub w dniu badania.

Podawanie metforminy można wznowić nie wcześniej niż po upływie 48 godzin i tylko pod warunkiem, że wynik badania czynności nerek jest prawidłowy.

### Połączenia wymagające zachowania ostrożności

Glikokortykosteroidy (do stosowania wewnętrznego i miejscowego), agoniści receptora beta-2-adrenergicznego i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność zwiększającą stężenie glukozy we krwi. Należy poinformować o tym pacjenta i częściej kontrolować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. W razie konieczności należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego podczas leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny lub po jego odstawieniu.

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą zmniejszać stężenie glukozy we krwi. W razie konieczności należy dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego podczas leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny lub po jego odstawieniu.

## 4.6 Ciąża i laktacja

Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych. Badania na zwierzętach nie wskazują na występowanie szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

U pacjentek, które są w ciąży lub planują ciążę, cukrzycę należy leczyć insuliną, a nie chlorowodorkiem metforminy. Wartości glikemii należy utrzymywać w granicach jak najbardziej zbliżonych do normy w celu zmniejszenia ryzyka wad rozwojowych u płodu, które mogą być związane z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

Chlorowodorek metforminy jest wydzielany do mleka karmiących szczurzyce. Brak jest odpowiednich danych u ludzi, dlatego należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub odstawieniu chlorowodoru metforminy, biorąc pod uwagę znaczenie stosowania tego leku u matki.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Chlorowodorek metforminy stosowany w monoterapii nie powoduje hipoglikemii i dlatego nie wpływa na zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Należy jednak poinformować pacjentów o ryzyku hipoglikemii w przypadku, gdy chlorowodorek metforminy stosowany jest w z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonylomocznika, insuliną, repaglinidem).

#### 4.8 Działania niepożądane

Niżej wymienione działania niepożądane mogą występować podczas leczenia chlorowodorkiem metforminy. Częstość występowania działań niepożądanych określana jest następująco:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100, <1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1,000, <1/100$
Rzadko	$\geq 1/10,000, <1/1,000$
Bardzo rzadko	$<1/10,000$
Częstość nieznaną	nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych

##### Zaburzenia układu nerwowego:

Często: Zaburzenia smaku

##### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe:

Bardzo często: Mogą występować zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie, jak nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha i utrata łaknienia. Te działania niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach podzielonych w ciągu doby, w trakcie posiłków lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki może również poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego.

##### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

*Bardzo rzadko:* Reakcje skórne, takie jak rumień, świąd, pokrzywka.

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

*Bardzo rzadko:* Podczas długotrwałego stosowania chlorowodorku metforminy może dochodzić do zmniejszenia wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenia jej stężenia w surowicy. Należy to brać pod uwagę jako możliwą przyczynę niedokrwistości megaloblastycznej.

*Bardzo rzadko:* Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznaną: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby lub zapalenie wątroby, ustępujące po odstawieniu chlorowodoru metforminy.

W danych z publikacji i danych porejestacyjnych oraz danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych w nielicznej populacji dzieci w wieku 10-16 lat leczonych przez rok, rodzaj i nasilenie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych były podobne jak u dorosłych.

## **4.9 Przedawkowanie**

Chlorowodorek metforminy w dawkach do 85 mg nie powodował hipoglikemii, natomiast zdarzały się przypadki kwasicy mleczanowej. Znaczne przedawkowanie chlorowodoru metforminy lub współistniejące czynniki ryzyka mogą prowadzić do wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest stanem wymagającym natychmiastowej pomocy medycznej w warunkach szpitalnych. Najskuteczniejszą metodą usuwania kwasu mlekowego i chlorowodoru metforminy z organizmu jest hemodializa.

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: A10BA02

Doustne leki przeciwcukrzycowe

Chlorowodorek metforminy jest biguanidem o działaniu obniżającym zwiększone stężenie glukozy we krwi, zmniejszającym glikemię zarówno podstawową, jak i poposiłkową. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Chlorowodorek metforminy może działać za pośrednictwem trzech mechanizmów:

- (1) zmniejszenia wytwarzania glukozy w wątrobie przez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy
- (2) w tkance mięśniowej – zwiększenia wrażliwości na insulinę, poprawę wychwytu i wykorzystania glukozy przez tkanki obwodowe, oraz
- (3) opóźnienia wchłaniania glukozy w jelicie.

Chlorowodorek metforminy pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntetazę glikogenu. Chlorowodorek metforminy zwiększa zdolność transportową wszystkich typów transporterów błonowych glukozy (ang. glucose transporters - GLUT).

W kontrolowanych badaniach klinicznych średnio- i długookresowych z zastosowaniem dawek terapeutycznych wykazano, że niezależnie od wpływu na glikemię, chlorowodorek metforminy działa korzystnie na metabolizm lipidów u

człowieka. Działanie to polega na zmniejszeniu stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz stężenia triglicerydów.

#### Skuteczność kliniczna:

Randomizowane badanie prospektywne (ang. United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) wykazało długotrwałe, korzystne skutki ścisłej kontroli glikemii w cukrzycy typu 2.

Analiza wyników dla pacjentów z nadwagą leczonych chlorowodorkiem metforminy po niepowodzeniu leczenia samą dietą wykazała:

- znaczące zmniejszenie ryzyka bezwzględnego dla wszystkich powikłań cukrzycy w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy (29,8 zdarzeń/1000 pacjentolat) w porównaniu z grupą leczoną za pomocą samej diety (43,3 zdarzenia/1000 pacjentolat),  $p = 0,0023$ , oraz w porównaniu z połączonymi grupami chorych leczonych pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjentolat),  $p = 0,0034$ ;
- znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka zgonu z powodu cukrzycy: 7,5 zdarzeń/1000 pacjentolat w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy i 12,7 zdarzeń w grupie leczonej samą dietą ( $p = 0,017$ );
- znaczące obniżenie bezwzględnego ryzyka ogólnej śmiertelności: chlorowoderek metforminy - 13,5 zdarzeń/1000 pacjentolat w porównaniu do pacjentów, u których stosowano tylko leczenie dietą - 20,6 zdarzeń/1000 pacjentolat ( $p=0,011$ ), a w porównaniu do grup pacjentów, u których stosowano monoterapię łączącą stosowanie sulfonilomocznika i insuliny - 18,9 zdarzeń/1000 pacjentolat ( $p=0,021$ ); znaczące zmniejszenie bezwzględnego ryzyka wystąpienia zawału serca: 11 zdarzeń/1000 pacjentolat w grupie leczonej chlorowodorkiem metforminy i 18 zdarzeń w grupie leczonej samą dietą ( $p = 0,01$ ).

Nie wykazano korzyści pod względem skutków klinicznych w przypadku stosowania chlorowodorku metforminy jako leku drugiego rzutu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika.

Chlorowoderek metforminy w skojarzeniu z insuliną stosowano u wybranych pacjentów z cukrzycą typu 1, ale korzyści kliniczne wynikające z leczenia skojarzonego nie zostały formalnie ustalone.

Kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone w nielicznej populacji dzieci w wieku 10-16 lat leczonych przez okres 1 roku wykazały, że odpowiedź terapeutyczna (kontrola glikemii) była podobna do obserwowanej u osób dorosłych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym chlorowodorku metforminy,  $T_{max}$  uzyskuje się w ciągu 2,5 godzin. Biodostępność całkowita po podaniu tabletki chlorowodorku metforminy w dawce 500 mg lub 850 mg wynosiła około 50-60% u osób zdrowych. Po podaniu doustnym niewchłonięta frakcja leku wykrywana w kale wynosiła 20-30%.

Wchłanianie chlorowodorku metforminy po podaniu doustnym podlega wysyceniu i jest niecałkowite. Przyjmuje się, że farmakokinetyka wchłaniania chlorowodorku metforminy ma charakter nieliniowy.



W przypadku najczęściej stosowanych wielkości dawek i schematów dawkowania chlorowodoru metforminy, stan stacjonarny stężeń w osoczu uzyskuje się w ciągu 24-48 godzin. Stężenia te są na ogół mniejsze niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych, maksymalne stężenia chlorowodoru metforminy w osoczu (C<sub>max</sub>) nie przekraczały 4 µg/ml nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza stopień wchłaniania chlorowodoru metforminy i nieznacznie je opóźnia. Po podaniu dawki 850 mg obserwowano zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu o 40%, zmniejszenie AUC (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu) o 25% i wydłużenie czasu potrzebnego do wystąpienia stężenia maksymalnego w osoczu o 35 minut. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

### Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami osocza jest nieistotny. Chlorowodorek metforminy przenika do wnętrza erytrocytów. Stężenie maksymalne we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone prawdopodobnie stanowią drugorzędny kompartment dystrybucji. Średnia wartość V<sub>d</sub> mieści się w przedziale 63-276 L.

### Metabolizm

Chlorowodorek metforminy jest wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Nie wykryto żadnych metabolitów u człowieka.

### Wydalanie

Klirens nerkowy chlorowodoru metforminy wynosi > 400 ml/min, co wskazuje, że związek ten jest wydalany w procesie filtracji kłębkowej i sekrecji kanalikowej. Po podaniu doustnym, rzeczywisty okres półtrwania końcowej fazy eliminacji wynosi około 6,5 godzin.

W przypadku zaburzeń czynności nerek, klirens nerkowy zmniejsza się proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, dlatego okres półtrwania wydłuża się i prowadzi do zwiększenia stężeń chlorowodoru metforminy w osoczu.

### Stosowanie u dzieci

*Badania z zastosowaniem dawki pojedynczej:* Po podaniu pojedynczej dawki chlorowodoru metforminy, profil farmakokinetyczny u dzieci był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

*Badania z zastosowaniem dawek wielokrotnych:* Dane ograniczają się do jednego badania. Po zastosowaniu powtarzanych dawek 500 mg 2 razy na dobę u dzieci, wartości maksymalnego stężenia w osoczu (C<sub>max</sub>) i narażenia ogólnoustrojowego (AUC<sub>0-t</sub>) były mniejsze odpowiednio o 33% i 40% w porównaniu z wartościami obserwowanymi u dorosłych chorych na cukrzycę, którzy otrzymywali powtarzane dawki 500 mg 2 razy na dobę przez 14 dni. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest niewielkie, ponieważ dawkę leku dostosowuje się indywidualnie w zależności od stopnia kontroli glikemii.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6 DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Powidon K-30

Skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka

Barwnik Opadry White 04G58897, który zawiera:

Hypromelozę 15cP, talk, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 6000 i glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki są pakowane w blistry PVC/Aluminium lub w białe, nieprzezroczyste pojemniki z HDPE z zamknięciem z zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Blistry zawierają 1 (x100), 9, 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 500, 600 lub 1000 tabletek powlekanych.

Pojemniki HDPE zawierają 10, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 180, 200, 300, 400, 500, 600 lub 1000 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub pochodzące z niego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

## **7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

USV Europe Limited

City House, 126 – 130 Hills Road, Cambridge,  
Cambridgeshire CB2 1RY, Wielka Brytania

## **8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16934

## **9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2010-06-15

## **10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU**

2010-06-15