

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Metformin Vitabalans 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje metformini hydrochloridum 500 mg, což odpovídá metforminum 390 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá, konvexní tableta podlouhlého tvaru s půlicí rýhou. Rozměry 7,5 x 18 mm.
Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- U dospělých se Metformin Vitabalans může užívat v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.
- U dětí starších 10 let a dospívajících se Metformin Vitabalans může užívat v monoterapii nebo v kombinaci 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 počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2 až 3krát denně v průběhu jídla či po jídle. Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle měřené hladiny glykémie. Pomalým zvyšováním dávky se může zlepšit snášenlivost v gastrointestinálním traktu. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách.

Pokud se zamýšlí převedení z jiného perorálního antidiabetika, je třeba přerušit jeho užívání a zahájit léčbu metformin-hydrochloridem v dávkách uvedených výše.

Kombinace s inzulínem

Pro dosažení lepší kontroly glykémie mohou být metformin-hydrochlorid a inzulín používány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka metformin-hydrochloridu je 500 mg nebo 850 mg, 2 až 3krát denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle měřené hladiny glykémie.

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 (bude rozdělena do 2–3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	3 000 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.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Monoterapie a kombinace s inzulinem

- Metformin Vitabalans mohou užívat děti od 10 let věku a dospívající.
- Obvyklá počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu jednou denně podávaná během jídla nebo po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle měřené hladiny glykémie. Pomalé zvyšování dávky může zlepšit snášenlivost v gastrointestinálním traktu. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně, rozdělena do dvou nebo tří dávek.

Způsob podání

Přípravek Metformin Vitabalans potahované tablety je určen pouze pro perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Metformin Vitabalans je kontraindikován u pacientů při:

- hypersenzitivitě na metformin-hydrochlorid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- jakémkoli typu akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- diabetické prekóma
- závažném renálním selhání (GFR < 30 ml/min)
- akutních stavech s rizikem poruchy renálních funkcí jako je:
 - dehydratace
 - těžká infekce
 - šok

- intravaskulární podání jódových kontrastních látek (viz bod 4.4).
- akutním nebo chronickým onemocněním, které může vyvolat tkáňovou hypoxii jako je:
 - srdeční nebo dechové selhání
 - nedávno prodělaný infarkt myokardu
 - šok
- poruše funkce jater, akutní otravě alkoholem a alkoholismu

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.

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními:

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění.

Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

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.

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).

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.

Pediatrická populace

Před zahájením léčby metformin-hydrochloridem má být potvrzena diagnóza diabetu mellitu 2. typu.

V kontrolovaných klinických studiích trvajících jeden rok nebyl prokázán žádný vliv metformin-hydrochloridu na růst a pubertu, avšak nejsou k dispozici dlouhodobější údaje týkající se těchto konkrétních bodů. Proto je tedy doporučováno pečlivé sledování vlivu metformin-hydrochloridu na tyto parametry u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě.

Děti ve věku 10 až 12 let

Do kontrolovaných klinických studií provedených u dětí a dospívajících bylo zařazeno pouze 15 jedinců ve věku 10 až 12 let. Ačkoli účinnost a bezpečnost metformin-hydrochloridu se u těchto dětí neliší od účinnosti a bezpečnosti metforminu u starších dětí, je doporučována zvláštní opatrnost při předepisování metformin-hydrochloridu dětem ve věku 10 až 12 let.

Další upozornění

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 má být prováděno laboratorní sledování parametrů diabetu mellitu.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje

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. Pokud je to nutné, upravuje se dávkování metforminu během léčby s příslušným 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 eliminaci metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může ovlivnit účinnost a renální eliminaci 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. V případě potřeby lze zvážit úpravu dávky metforminu, jelikož inhibitory/induktory OCT mohou mít vliv na účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nedostatečně zvládnutý diabetes během těhotenství (gestační nebo trvalý) je spojený se zvýšeným rizikem vrozených vad a perinatální úmrtnosti.

Omezené údaje o použití metformin-hydrochloridu u těhotných žen neukazují na zvýšené riziko vrozených vad. Sledování u zvířat nenasvědčují škodlivým účinkům, které by ovlivňovaly těhotenství, embryonální nebo fetální vývoj, porod či poporodní vývoj (viz bod 5.3).

Jestliže žena plánuje těhotenství nebo pokud je těhotná, nedoporučuje se léčit diabetes pomocí metformin-hydrochloridu. Aby se snížilo riziko malformací plodu, má se k udržování co možná nejnižší hladiny glukózy v krvi používat inzulin.

Kojení

Metformin se vylučuje do mateřského mléka. U kojených novorozenců/kojenců nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Nicméně vzhledem k omezenému množství dat se kojení během léčby metformin-hydrochloridem nedoporučuje. O přerušení kojení je nutné rozhodnout na základě posouzení přínosů kojení pro dítě a možného rizika rozvoje nežádoucích účinků u dítěte.

Fertilita

Fertilita samců ani samic potkanů nebyla metforminem ovlivněna, pokud byl podáván v dávce až 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální doporučené denní dávky pro člověka vztažené k povrchu lidského těla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Monoterapie s použitím metformin-hydrochloridu nevyvolává hypoglykémii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Avšak pacienti mají být upozorněni na nebezpečí hypoglykémie při užívání metformin-hydrochloridu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, inzulin nebo meglitinidy).

4.8 Nežádoucí účinky

Při léčbě metformin-hydrochloridem se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky s následující četností výskytu:

- Velmi časté ($\geq 1/10$),
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$),
- Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$),
- Velmi vzácné ($< 1/10000$),
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Pokles vstřebávání vitamínu B12 s poklesem sérových hladin při dlouhodobém užívání metformin-hydrochloridu. Doporučuje se uvažovat o této etiologii, pokud se u pacienta rozvine megaloblastická anémie.

Poruchy nervového systému

Časté: poruchy chuti

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: gastrointestinální poruchy jako nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby a ve většině případů ustupují samovolně. Pro jejich předcházení se doporučuje užívat metformin-hydrochlorid ve dvou až třech dílčích denních dávkách s jídlem nebo po jídle. Snášenlivost v gastrointestinálním traktu se také zlepšuje při pomalém zvyšování dávky.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: ojedinělá hlášení abnormálních hodnot jaterních testů nebo hepatitida ustupující po vysazení metformin-hydrochloridu

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: kožní reakce jako erytém, svědění a kopřivka

Pediatrická populace

V publikovaných údajích a údajích z postmarketingových sledování a z kontrolovaných klinických ročních studií na omezené populaci pacientů ve věku 10 až 16 let vyplývá, že povaha a závažnost nežádoucích účinků je u dětí a dospělých podobná.

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

4.9 Předávkování

Ani po požití 85 g metformin-hydrochloridu nebyla popsána hypoglykémie, avšak při takovém předávkování může vzniknout laktátová acidóza. Výrazné předávkování metformin-hydrochloridem nebo současný výskyt rizikových faktorů může vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý stav a vyžaduje okamžitou léčbu v nemocnici. Nejúčinnější metodou je odstranění laktátu a metforminu pomocí hemodialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika, kromě inzulinů, biguanidy; ATC kód: A10BA02

Metformin-hydrochlorid je biguanid s antihyperglykemickými účinky snižující jak bazální, tak postprandiální glykémii. Nepůsobí stimulaci sekrece inzulinu a nevyvolává tudíž hypoglykémii.

Metformin může působit třemi mechanismy:

- 1) snížením tvorby glukózy v játrech inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy.
- 2) ve svalech, zvýšením citlivosti na inzulin a zlepšením vychytávání a utilizace glukózy v tkáních.
- 3) zpomalením absorpce glukózy ze střeva.

Metformin stimuluje tvorbu glykogenu v buňkách působením na glykogensyntázu.

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

U lidí má metformin příznivý vliv na lipidový metabolismus, a to nezávisle na účinku na glykémii. Bylo to prokázáno u terapeutických dávek v kontrolovaných střednědobých nebo dlouhodobých klinických studiích: metformin snižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolů.

Klinická účinnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobý přínos intenzivní kompenzace glykémie u dospělých pacientů s diabetem typu 2.

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou léčených metformin-hydrochloridem po selhání samotné diety prokázala:

- významné snížení absolutního rizika jakékoli komplikace související s diabetem ve skupině užívající metformin-hydrochlorid (29,8 příhod/1000 pacientů a rok) oproti skupině léčené samotnou dietou (43,3 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0023$, a oproti skupinám léčeným sulfonyleureou nebo inzulinem v monoterapii (40,1 příhod/1000 pacientů a rok), $p=0,0034$;
- významné snížení absolutního rizika mortality související s diabetem: metformin-hydrochlorid 7,5 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 12,7 příhod/1000 pacientů a rok, $p=0,017$;
- významné snížení absolutního rizika celkové mortality: metformin-hydrochlorid 13,5 příhod/1000 pacientů a rok oproti samotné dietě 20,6 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,011$) a oproti skupinám léčených sulfonyleureou nebo inzulinem v monoterapii 18,9 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,021$);
- významné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin-hydrochlorid 11 příhod/1000 pacientů a rok, samotná dieta 18 příhod/1000 pacientů a rok ($p=0,01$).

Pro metformin-hydrochlorid užívaný ve druhé linii v kombinaci se sulfonyleureou nebyl prospěch týkající se klinického výsledku prokázán.

U vybraných pacientů s diabetem typu 1 byla použita kombinace metformin-hydrochloridu a inzulinu, ale klinický prospěch této kombinace nebyl formálně stanoven.

Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10 - 16 let, která byla léčena po dobu 1 roku, prokázaly podobnou odpověď u kontroly glykémie, jaká se vyskytuje u dospělých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání perorální dávky metformin-hydrochloridu je T_{max} dosaženo za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu v tabletách je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60 %. Po perorálním podání činila neabsorbovaná část vyloučená stolicí 20-30 %.

Po perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při doporučených dávkách metformin-hydrochloridu a při doporučeném dávkovacím schématu je dosaženo ustálených plazmatických koncentrací za 24 až 48 hodin a hodnoty jsou obvykle nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu (C_{max}) 4 mikrogramy/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo snižuje rozsah absorpce metforminu a mírně ji zpomaluje. Po podání dávky 850 mg v tabletě bylo pozorováno 40% snížení maximální plazmatické koncentrace, 25% snížení AUC (plocha pod křivkou) a prodloužení času nutného k dosažení maximální plazmatické koncentrace o 35 minut. Klinický význam těchto zjištění není jasný.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je zanedbatelná. Část metforminu vstupuje do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než maximální plazmatická hladina a objevují se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky představují nejpravděpodobněji sekundární kompartment distribuce. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohybuje v rozmezí 63-276 l.

Biotransformace

Metformin je vylučován v nezměněné formě močí. U člověka nebyly nalezeny žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, z čehož lze usoudit, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po podání perorální dávky činí zdánlivý terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny.

Při poruše funkce ledvin je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu. Eliminační poločas je proto prodloužen, což vede ke zvýšeným hladinám metforminu v plazmě.

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou nedostatečné a v této podskupině nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu ve srovnání se subjekty s normálními renálními funkcemi. Proto je třeba přizpůsobit dávkování s přihlédnutím ke klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Studie s jednotlivými dávkami: Po podání jednorázových dávek 500 mg metformin-hydrochloridu vykazovali pediatřičtí pacienti podobný farmakokinetický profil jako ten, který je sledován u zdravých dospělých.

Studie s opakovanými dávkami: Údaje jsou omezeny pouze na jednu studii. Po opakovaných dávkách 500 mg podávaných dvakrát denně po dobu 7 dní u pediatrických pacientů se maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a systémová expozice (AUC_{0-t}) ve srovnání s diabetiky léčenými opakovanými dávkami 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní snižovaly přibližně o 33 % respektive o 40 %. Protože se dávka individuálně titruje podle glykemické kontroly, nemá toto zjištění zásadní klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Hypromelosa
Makrogol 4000
Magnesium-stearát
Polydextrosa
Povidon K 29-32
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah balení

30, 60, 100 nebo 200 tablet v lahvičce (lahvička z HDPE a uzávěr z LDPE).

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

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
13500 Hämeenlinna
FINSKO
Tel: +358 3 615 600

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/163/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 4. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 23. 2. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 3. 2025