

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metfogamma 1000, 1000 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 1000 mg metforminy chlorowodorku (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 780 mg metforminy.

Szczegółowy wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe podłużne tabletki powlekane, z zaznaczoną linią podziału na jednej stronie i głęboką linią podziału po drugiej. Tabletkę może być podzielona na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, szczególnie u pacjentów otyłych, kiedy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można utrzymać prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

- u osób dorosłych produkt leczniczy Metfogamma 1000, tabletki powlekane może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną.
- u dzieci w wieku od 10 lat oraz u młodzieży, produkt leczniczy Metfogamma 1000, tabletki powlekane może być stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z insuliną.

U dorosłych z nadwagą i z cukrzycą typu 2., leczonych metforminy chlorowodorkiem jako lekiem pierwszego wyboru wykazano zmniejszenie częstości powikłań wywołanych cukrzycą (patrz punkt 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Monoterapia i leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi:

Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 500 mg do 850 mg metforminy chlorowodorku stosowane dwa lub trzy razy na dobę, podczas lub po posiłku.

Po 10-15 dniach dawkę należy ustalić na podstawie wartości stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku za strony przewodu pokarmowego.

U pacjentów otrzymujących duże dawki metforminy chlorowodorku (2 do 3 gramów na dobę) można zamienić dwie tabletki powlekane metforminy chlorowodorku 500 mg na jedną tabletkę powlekaną produktu leczniczego Metfogamma 1000. Maksymalna zalecana dawka dobową metforminy chlorowodorku wynosi 3 g na dobę w trzech dawkach podzielonych.

Jeśli planowane jest zastąpienie innego doustnego leku przeciwcukrzycowego metforminy chlorowodorkiem, należy odstawić poprzednio stosowany lek i rozpocząć leczenie metforminy chlorowodorkiem zgodnie z zalecanym dawkowaniem.

Leczenie skojarzone z insuliną:

W celu uzyskania lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi, metforminy chlorowodorek i insulina mogą być stosowane jednocześnie. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg 2 lub 3 razy na dobę, podczas gdy dawkę insuliny ustala się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku ze względu na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek, dawkowanie metforminy chlorowodorku powinno być ustalone na podstawie oceny czynności nerek. Podczas leczenia metforminy chlorowodorkiem konieczne jest regularne kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

Monoterapia i leczenie skojarzone z insuliną

- Produkt leczniczy Metfogamma 1000 tabletki powlekane może być stosowany u dzieci w wieku od 10 lat i u młodzieży.
- Zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodorku raz na dobę podawana podczas lub po posiłku.

Po 10-15 dniach dawkowanie powinno być dostosowane do poziomu stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka to 2 g metforminy chlorowodorku na dobę, podawane w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na metforminy chlorowodorek lub którykolwiek ze składników leku;
- kwasica ketonowa, cukrzycowy stan przedśpiączkowy;
- niewydolność nerek lub zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min);
- ostre choroby mogące prowadzić do zaburzenia czynności nerek np.:
 - odwodnienie,
 - ciężkie zakażenia,
 - wstrząs,
 - dożylne podawanie środków cieniujących zawierających jod (patrz punkt 4.4).
- ostre lub przewlekłe choroby, które mogą spowodować niedotlenienie tkanek:
 - niewydolność serca lub oddechowa,
 - świeżo przebyty zawał mięśnia sercowego,
 - wstrząs.
- niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica mleczanowa:

Kwasica mleczanowa jest rzadkim lecz ciężkim powikłaniem metabolicznym (duża śmiertelność w przypadku nie zastosowania w porę odpowiedniego leczenia), spowodowanym nagromadzeniem metforminy chlorowodorku. Znane przypadki kwasicy mleczanowej u pacjentów leczonych metforminy chlorowodorkiem dotyczyły osób z poważną niewydolnością nerek. Występowaniu kwasicy mleczanowej

należy zapobiegać kontrolując inne czynniki ryzyka (np. źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, głódzenie, nadmierne spożywanie alkoholu, niewydolność wątroby oraz jakiegokolwiek stany niedotlenienia).

Rozpoznanie:

Należy rozważyć ryzyko kwasicy mleczanowej, jeśli występują niespecyficzne objawy takie jak skurcze mięśni, zaburzenia trawienia, ból brzucha i poważne osłabienie.

Kwasica mleczanowa charakteryzuje się dusznością, bólami brzucha, hypotermią i następującą po niej śpiączką. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszenie pH krwi, zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu powyżej 5 mmol/l, zwiększenie luki anionowej oraz zwiększenie stosunku mleczanów do stężenia pirogronianów. W przypadku podejrzenia kwasicy metabolicznej, należy przerwać podawanie chlorowodoru metforminy i natychmiast umieścić pacjenta w szpitalu (patrz punkt 4.9).

Czynność nerek:

Ponieważ metforminy chlorowodorek jest wydalany przez nerki, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć w surowicy klirens kreatyniny (można stosować wzór Cockcrofta-Gault'a na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy), a następnie regularnie je kontrolować:

- co najmniej raz w roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek,
- co najmniej dwa do czterech razy w roku u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest niższy od normy i u osób w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku pogorszenie czynności nerek występuje często i bezobjawowo. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, w których może dojść do zaburzenia czynności nerek (np. kiedy rozpoczyna się stosowanie leku obniżającego ciśnienie lub leku moczopędnego lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych).

Środki kontrastujące zawierające jod:

Ponieważ dożylnie zastosowanie środków kontrastujących zawierających jod w czasie badań radiologicznych może prowadzić do zaburzenia czynności nerek, nie wolno zażywać metforminy chlorowodoru przed, w czasie i do 48 godzin po badaniu. Podawanie leku można wznowić po stwierdzeniu prawidłowej czynności nerek (patrz punkt 4.5).

Zabiegi chirurgiczne:

W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego ze znieczuleniem ogólnym dordzeniowym lub zewnątrzoponowym, należy przerwać podawanie metforminy chlorowodoru na 48 godzin przed zabiegiem. Terapia może zostać wznowiona nie wcześniej niż 48 godzin po zabiegu, kiedy normalne odżywianie pacjenta zostało wznowione oraz po upewnieniu się, że czynność nerek jest prawidłowa.

Dzieci i młodzież:

Należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2. przed rozpoczęciem terapii metforminy chlorowodorkiem.

Podczas trwających rok kontrolowanych badań klinicznych nie stwierdzono wpływu metforminy chlorowodoru na wzrost i dojrzewanie; jednakże nie były prowadzone badania długoterminowe. Z tego powodu zaleca się dokładne monitorowanie wpływu metforminy chlorowodoru na te parametry u dzieci leczonych metforminy chlorowodorkiem, szczególnie w przypadku dzieci przed okresem dojrzewania.

Dzieci w wieku od 10 do 12 lat:

W badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży było tylko 15 dzieci w wieku 10-12 lat. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy chlorowodoru u dzieci w wieku poniżej 12 lat

nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa podawania metforminy chlorowodoru u starszych dzieci i młodzieży. Zaleca się szczególnie ostrożnie przepisywać metforminy chlorowodorek dzieciom w wieku 10-12 lat.

Inne środki ostrożności:

Wszyscy pacjenci powinni przestrzegać zaleceń diety regulującej regularne przyjmowanie węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni przestrzegać diety niskokalorycznej.

Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne charakterystyczne dla cukrzycy.

Metforminy chlorowodorek nie wywołuje hipoglikemii, jednak należy zachować szczególną ostrożność w razie stosowania go w skojarzeniu z insuliną lub innymi doustnymi produktami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitinidami).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metforminy nie należy stosować jednocześnie z następującymi substancjami:

Alkohol:

W przypadkach ostrego zatrucia alkoholem, występuje zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej, szczególnie, jeśli dodatkowo występuje:

- niedożywienie lub głodzenie
- zaburzenie czynności wątroby

Należy unikać spożywania alkoholu oraz produktów leczniczych zawierających alkohol.

Środki kontrastujące zawierające jod (patrz punkt 4.4):

Dożylnie podawanie środków kontrastujących zawierających jod może prowadzić do niewydolności nerek, w wyniku której dochodzi do nagromadzenia metforminy chlorowodoru, a więc ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się. Należy przerwać stosowanie metforminy chlorowodoru przed, w czasie i do 48 godzin po badaniu. Terapia może zostać wznowiona po upewnieniu się, że czynność nerek jest prawidłowa.

Skojarzenia wymagające szczególnej ostrożności:

- Produkty lecznicze wykazujące wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną jak glikokortykosteroidy (podawane ogólnie lub miejscowo) i sympatomimetyki. Pomiary stężenia glukozy we krwi powinny być wykonywane częściej, szczególnie na początku leczenia. Jeśli jest to konieczne, należy indywidualnie dostosować dawkę metforminy podczas stosowania tych leków oraz po ich odstawieniu.
- Leki moczopędne, szczególnie diuretyki pętlowe mogą zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej ze względu na ich wpływ na czynność nerek.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Niekontrolowana cukrzyca w okresie ciąży (ciążowa lub nie) powiązana jest ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet ciężarnych nie wykazują zwiększonego ryzyka powstawania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, poród i rozwój dziecka po urodzeniu. Pacjentki z cukrzycą planującą ciążę lub które są w ciąży, nie powinny przyjmować chlorowodoru metforminy. W takich przypadkach, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu powstałych w wyniku nieprawidłowych stężeń glukozy we krwi, prawidłowe stężenie glukozy we krwi powinno być utrzymywane za pomocą insuliny.

Laktacja

Metformina przenika do mleka kobiecego. Nie obserwowano działań niepożądanych u noworodków i dzieci karmionych piersią. Jednak z powodu braku wystarczających danych nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania metforminy. Decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy odstawić metforminę chlorowodorek należy podjąć biorąc pod uwagę pozytywny wpływ karmienia piersią oraz możliwe ryzyko dla dziecka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Monoterapia metforminy chlorowodorkiem nie wywołuje hipoglikemii i w związku z tym nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

Jednak należy poinformować pacjenta, że metforminy chlorowodorek stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (sulfonilomocznik, insulina, meglitynidy) może wywołać ryzyko hipoglikemii.

4.8. Działania niepożądane

Niżej wymienione działania niepożądane wystąpiły w czasie terapii metforminy chlorowodorkiem. W ocenie działań niepożądanych zastosowano następujące częstotliwości:

bardzo często	($\geq 1/10$),
często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
bardzo rzadko	($< 10\ 000$),
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).	

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zaburzenia smaku.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, utrata apetytu. Te objawy niepożądane występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków przemijają samoistnie. Aby im zapobiec, zaleca się przyjmowanie metforminy w czasie posiłku lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko: reakcje skórne takie jak: rumień, świąd skóry, pokrzywka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

bardzo rzadko:

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 i zmniejszenie jej stężenia w surowicy występowało u pacjentów w czasie terapii długotrwałej. Zaleca się branie pod uwagę takiej etiologii u pacjentów z anemią megaloblastyczną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

częstość nieznana:

Pojedyncze przypadki nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby lub zapalenie wątroby przemijające po przerwaniu leczenia metforminy chlorowodorkiem.

W opublikowanych danych z badań postmarketingowych i kontrolowanych badań klinicznych w ograniczonej grupie pacjentów pediatrycznych w wieku 10-16 lat przyjmujących metforminę przez okres 1 roku, działania niepożądane wykazują podobną częstotliwość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych jak u dorosłych.

4.9. Przedawkowanie

Po jednorazowym zażyciu 85 g metforminy chlorowodorku nie obserwowano hipoglikemii chociaż w takich przypadkach może rozwinąć się kwasica mleczanowa. Silne przedawkowanie metforminy chlorowodorku lub produktu podawanego w leczeniu skojarzonym może prowadzić do kwasicy mleczanowej. Kwasica mleczanowa jest nagłym przypadkiem i wymaga leczenia szpitalnego. Najbardziej efektywną metodą usunięcia z organizmu mleczanu i metforminy chlorowodorku jest hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, pochodne biguanidu.
Kod ATC: A10BA02

Metforminy chlorowodorek jest pochodną biguanidu zmniejszającą stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny, dlatego nie powoduje hipoglikemii.

Podstawą działania metforminy chlorowodorku są prawdopodobnie trzy różne mechanizmy:

- (1) zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- (2) zwiększenie wrażliwości na insulinę w mięśniach i wzmoczenie obwodowego wychwytu glukozy i jej zużycia,
- (3) opóźnienie absorpcji glukozy w jelitach.

Metforminy chlorowodorek pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu przez działanie na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolności transportowe wszystkich poznanych dotychczas rodzajów nośników glukozy przez błony komórkowe (ang. glucose transporters - GLUT).

U ludzi, niezależnie od wpływu na stężenie glukozy we krwi, metformina wpływa korzystnie na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metformina w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna:

W prospektywnym badaniu randomizowanym (UKPDS) wykazano korzystne, długotrwałe działanie metforminy w kontroli stężenia glukozy we krwi w cukrzycy typu 2. u pacjentów dorosłych.

Analiza wyników badań pacjentów z nadwagą leczonych metforminy chlorowodorkiem, u których sama dieta była niewystarczająca, doprowadziła do następujących wniosków:

- znaczące zmniejszenie ryzyka stwierdzonych powikłań w cukrzycy w grupie leczonej metforminy chlorowodorkiem (29,8 przypadków na 1000 pacjentów rocznie), $p=0,0023$, w porównaniu do stosowania wyłącznie diety (43,3 przypadki na 1000 pacjentów rocznie) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii (40,1 przypadków na 1000 pacjentów rocznie), $p=0,0034$;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności spowodowanej cukrzycą: metforminy chlorowodorek - 7,5 przypadków na 1000 pacjentów rocznie w porównaniu ze stosowaniem samej diety - 12,7 przypadków na 1000 pacjentów rocznie; $p=0,017$;
- znaczące zmniejszenie ryzyka śmiertelności ogólnej: metforminy chlorowodorek - 13,5 przypadków na 1000 pacjentów rocznie w porównaniu z grupą stosującą samą dietę - 20,6 przypadków na 1000

- pacjentów rocznie ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami grup leczonych sulfonilomocznikiem i insuliną w monoterapii - 18,9 przypadków na 1000 pacjentów rocznie ($p=0,021$);
- znaczące zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego: metforminy chlorowodorek - 11 przypadków na 1000 pacjentów rocznie, sama dieta - 18 przypadków na 1000 pacjentów rocznie ($p=0,01$).

Nie stwierdzono zwiększonego korzystnego działania metforminy chlorowodoru w czasie równoczesnego podawania sulfonilomocznika.

W cukrzycy typu 1. u niektórych pacjentów stosowano metforminy chlorowodorek w skojarzeniu z insuliną, jednak nie wykazano ostatecznie klinicznych korzyści takiego połączenia.

Kontrolowane badania kliniczne w ograniczonej populacji dzieci w wieku 10-16 lat podczas jednorocznej terapii, wykazały podobną odpowiedź na leczenie (kontrolę stężenia glukozy we krwi) jak u dorosłych.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy chlorowodoru stężenie maksymalne osiągane jest po 2,5 godzinach (T_{max}). Całkowita biodostępność 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru podanych w postaci tabletek powlekanych u ludzi zdrowych wynosi około 50-60%. Po doustnym podaniu, nie wchłonięta część wydalana jest z kałem i wynosi około 20-30%.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy chlorowodoru jest niepełna. Przyjmuje się, że farmakokinetyka absorpcji metforminy chlorowodoru nie jest liniowa.

W przypadku zalecanych i zwykle stosowanych dawek, stężenie metforminy chlorowodoru w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w czasie od 24 do 48 godzin po podaniu i zwykle jest mniejsze niż 1 $\mu\text{g/ml}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy chlorowodoru w osoczu (C_{max}) nie przekracza 4 $\mu\text{g/ml}$, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy chlorowodoru. Po podaniu 850 mg obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pod krzywą (AUC) i wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia maksymalnego. Kliniczne znaczenie tych zmian nie jest znane.

Dystrybucja:

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metforminy chlorowodorek przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Czerwone krwinki są prawdopodobnie drugim kompartmentem dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji (V_d) oscyluje między 63-276 l.

Metabolizm:

Metforminy chlorowodorek jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. U ludzi nie zostały zidentyfikowane żadne metabolity.

Wydalenie:

Klirens nerkowy metforminy chlorowodoru jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, że metforminy chlorowodorek jest wydalany w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym rzeczywisty okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny. W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania jest wydłużony, co prowadzi do zwiększenia stężenia metforminy chlorowodoru w osoczu.

Dzieci i młodzież:

Badania pojedynczej dawki: Po podaniu pojedynczej dawki 500 mg metforminy chlorowodoru u dzieci występuje podobny profil farmakokinetyczny jak u zdrowych dorosłych.

Badania wielokrotnej dawki: Dane ograniczają się do jednego badania. Po wielokrotnym podaniu dawki 500 mg chlorowodoru metforminy, dwa razy dziennie przez siedem dni u dzieci, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz powierzchnia pod krzywą (AUC_{0-t}) zmniejszyły się odpowiednio o około 33% i 40% w

porównaniu z dorosłymi chorymi na cukrzycę, którzy otrzymali dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Dawka jest ustalana indywidualnie, zależnie od stężenia glukozy we krwi, jest ograniczona stanem klinicznym.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania przedkliniczne oparte na konwencjonalnych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności dawki wielokrotnej, genotoksyczności, karcinogenności i toksycznego wpływu na rozród nie wykazały niebezpieczeństwa u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza (15 000 mPas),
Powidon (K25),
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza (5 m Pas),
Makrogol 6000,
Tytanu dwutlenek (E 171).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie 15, 30, 60, 120 i 600 (20 x 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

W Polsce są dostępne opakowania:

- 30 tabletek powlekanych (2 blistry po 15 sztuk),
- 120 tabletek powlekanych (8 blistrów po 15 sztuk).

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niezużyty produkt musi zostać usunięty zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71 034 Böblingen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14747

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

21.07.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**