

2009 -05- 05

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO



### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Daraprim 25 mg, tabletki**

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera jako substancję czynną 25 mg pirymetaminy (*Pyrimethaminum*).

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna 90 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych - patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z napisem GS A3A, oraz kreską dzielącą.

Tabletkę można podzielić na połowy (patrz punkt 4.2).

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Daraprim działa synergistycznie z sulfonamidami w leczeniu pojedynczą dawką zimnicy wywołanej przez szczep *Plasmodium falciparum* wrażliwe na to skojarzone leczenie.

Preparat Daraprim w skojarzeniu z sulfonamidem jest skuteczny w leczeniu toksoplazmozy, w tym zakażeń ocznych, zakażeń wrodzonych oraz zakażeń u osób z niedoborami odporności.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

W leczeniu zimnicy lub toksoplazmozy preparat Daraprim nie powinien być stosowany w monoterapii. Musi być zastosowany w skojarzeniu z sulfonamidem, według wskazań do jego zastosowania.

#### Leczenie zimnicy

Zalecana pojedyncza dawka lecznicza dla dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 14 lat to od 50 mg do 75 mg pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfalenem lub sufadoksyną w dawce od 1000 mg do 1500 mg.

Większe dawki należy stosować u dorosłych o masie ciała powyżej 60 kg.

U dzieci w wieku od 9 do 14 lat zalecana dawka to 50 mg pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfalenem lub sufadoksyną w dawce 1000 mg.

U dzieci w wieku od 4 do 8 lat zalecana dawka to 25 mg pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfalenem lub sufadoksyną w dawce 500 mg.

U dzieci w wieku poniżej 4 lat zalecana dawka to 12,5 mg pirymetaminy podawanej w skojarzeniu z sulfalenem lub sufadoksyną w dawce 250 mg.

Dawki mniejsze niż 25 mg powinny być przygotowane pod nadzorem farmaceuty.

#### Leczenie toksoplazmozy

Preparat Daraprim należy stosować w skojarzeniu z sulfadiazyną lub innym odpowiednim sulfonamidem. W trakcie leczenia toksoplazmozy pacjenci otrzymujący preparat Daraprim powinni

otrzymywać także suplementację folianów w celu zmniejszenia ryzyka zahamowania czynności szpiku kostnego. Leczenie preparatem Daraprim powinno być kontynuowane przez 3-6 tygodni. W przypadku wskazania do dalszego stosowania preparatu Daraprim, przed kolejną kuracją należy zachować przerwę 2 tygodni. Nie przeprowadzono badań dotyczących szczegółowego dawkowania pirymetaminy w leczeniu toksoplazmozy. Poniższe dawkowanie jest tylko wskazówką do leczenia, jednak optymalne dawkowanie nie zostało jednoznacznie określone.

U dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat należy stosować preparat Daraprim w dawce wysycającej 100 mg na dobę, a następnie w terapii podtrzymującej w dawce 25-50 mg na dobę w skojarzeniu z sulfadiazyną 2-4 g na dobę w dawkach podzielonych.

U dzieci w wieku od 3 do 6 lat należy stosować preparat Daraprim w dawce wysycającej 2 mg/kg mc. (maksymalnie 50 mg) na dobę, a następnie w terapii podtrzymującej w dawce 1 mg/kg mc. (maksymalnie 25 mg) na dobę w skojarzeniu z sulfadiazyną 150 mg/kg mc. (maksymalnie 2 g).

U dzieci w wieku od 10 miesięcy do 2 lat należy stosować preparat Daraprim w dawce 1 mg/kg mc. na dobę, w skojarzeniu z sulfadiazyną 150 mg/kg mc. (maksymalnie 1,5 g).

U niemowląt w wieku od 3 do 9 miesięcy należy stosować preparat Daraprim w dawce 6,25 mg na dobę, w skojarzeniu z sulfadiazyną 100 mg/kg mc. (maksymalnie 1 g) na dobę w czterech dawkach podzielonych.

U niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy z wrodzoną toksoplazmozą należy stosować preparat Daraprim w dawce 6,25 mg na dobę co drugi dzień, w skojarzeniu z sulfadiazyną 100 mg/kg mc. (maksymalnie 750 mg) na dobę lub co drugi dzień.

Dawki mniejsze niż 25 mg powinny być przygotowane pod nadzorem farmaceuty.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

Nie należy stosować preparatu Daraprim u osób ze stwierdzoną nadwrażliwością na pirymetaminę.

Nie należy stosować preparatu Daraprim w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

Należy unikać karmienia piersią w trakcie leczenia toksoplazmozy (patrz punkt 4.6).

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

W trakcie ciąży oraz w innych stanach związanych z niedoborem folianów należy stosować suplementację folianów. Suplementacja folianów jest konieczna w trakcie leczenia toksoplazmozy (patrz punkt 4.2.). W trakcie leczenia oraz 2 tygodnie po jego zakończeniu należy wykonywać raz w tygodniu pełne badanie morfologii krwi. U pacjentów z obniżoną odpornością badanie morfologii krwi winno być wykonywane 2 razy w tygodniu. W przypadku stwierdzenia objawów niedoboru folianów należy przerwać leczenie i podać dużą dawkę folinianu wapnia. Należy stosować folinian wapnia, gdyż kwas foliowy nie zmniejsza niedoboru folianów ze względu na obecność inhibitorów reduktazy dihydrofolianu. Preparat Daraprim może nasilać niedobór folianów u osób predysponowanych ze względu na schorzenie lub złe odżywianie. Dlatego też u takich pacjentów należy stosować folinian wapnia jako suplementację folianów. U pacjentów z niedokrwistością megaloplastyczną wywołaną niedoborem folianów należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia zastosowania preparatu Daraprim. Szczególną ostrożność w trakcie stosowania preparatu Daraprim należy zachować u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. U takich pacjentów należy unikać stosowania wysokich dawek wysycających preparatu Daraprim (patrz punkt 4.8). W przypadku podawania sulfonamidu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia krystalurii. Pirymetamina jest podawana wraz z sulfonamidami, dlatego też w trakcie ich wspólnego stosowania należy brać także pod uwagę środki ostrożności dotyczące stosowania sulfonamidów.

#### **Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek**

Nerki nie są główną drogą wydalania pirymetaminy. Ponadto jej wydalanie nie zmienia się w sposób znamienny u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie ma pełnych danych na temat stosowania preparatu Daraprim u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednak w przypadku przedłużonego leczenia, ze względu na możliwość występowania aktywnych metabolitów pirymetaminy, preparat

Daraprim należy stosować szczególnie ostrożnie u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nie wiadomo, czy Daraprim poddaje się dializie. Preparat Daraprim podawany jest w skojarzeniu z sulfonamidami, dlatego też w trakcie ich skojarzonego stosowania należy zachować ostrożność ze względu na możliwość akumulacji sulfonamidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Pirymetamina jest metabolizowana głównie w wątrobie. Dane na temat stosowania pirymetaminy u pacjentów ze schorzeniami wątroby są ograniczone. Donoszono, że preparat Daraprim stosowany w skojarzeniu z sulfonamidami jest skuteczny w leczeniu toksoplazmozy u pacjentów z łagodnymi chorobami wątroby. Brak ogólnych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ale należy zwrócić uwagę na indywidualne dostosowanie dawki u tych pacjentów.

#### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Daraprim, poprzez swój mechanizm działania może wpływać na metabolizm folianów u pacjentów otrzymujących takie preparaty jak: inne inhibitory metabolizmu folianów lub preparaty powodujące zahamowanie czynności szpiku kostnego np. kotrymoksazol, trymetoprim, proguanil, zydowudyna lub leki cytostatyczne (np. metotreksat). Opisano pojedyncze przypadki śmiertelnej aplazji szpiku kostnego u pacjentów cierpiących na ostrą białaczkę szpikową, którzy stosowali daunorubicynę, arabinozyd cytozyny oraz pirymetaminę. Sporadycznie donoszono także o występowaniu niedokrwistości megaloblastycznej u pacjentów przyjmujących pirymetaminę w dawce większej niż 25 mg na tydzień wraz z trymetoprimem i sulfonamidem. U dzieci chorych na białaczkę z zajęciem centralnego układu nerwowego obserwowano drgawki w przypadku skojarzonego podawania pirymetaminy z metotreksatem. Podobne objawy występujące sporadycznie opisywano w przypadku stosowania pirymetaminy z innymi lekami przeciwmalarycznymi. Jednoczesne stosowanie lorazepamu z preparatem Daraprim może powodować uszkodzenie wątroby.

Badania *in vitro* sugerują, że absorpcja pirymetaminy może być zmniejszona po zastosowaniu leków zmniejszających kwasność soku żołądkowego oraz leków przeciwbiegunkowych zawierających kaolin. Pirymetamina silnie wiąże się z białkami osocza, dlatego też może ograniczać łączenie innych leków z białkami (chinina, warfaryna). Mechanizm ten może wpływać na skuteczność lub toksyczność tych leków i jest uzależniony od stężenia leku niezwiązanego z białkami osocza.

#### **4.6. Ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Pirymetamina w skojarzeniu z sulfonamidem jest stosowana od wielu lat w leczeniu toksoplazmozy w przebiegu ciąży. Zakażenie to stanowi wysokie zagrożenie dla płodu. Pirymetamina przenika przez łożysko. Choć teoretycznie występuje ryzyko wywołania wad płodu przez wszystkie podawane w czasie ciąży preparaty powodujące niedobór folianów, brak danych o takim wpływie pirymetaminy podawanej u ludzi. Pomimo tego należy zachować ostrożność w trakcie stosowania pirymetaminy i zapewnić uzupełnianie folianów u kobiet ciężarnych stosujących preparat Daraprim. Należy szczególnie rozważyć potrzebę zastosowania preparatu Daraprim u wszystkich ciężarnych z podejrzeniem nabytej toksoplazmozy. Należy rozważyć ryzyko związane z podawaniem preparatu Daraprim a niebezpieczeństwem poronienia lub wad płodu wywołanych zakażeniem.

Skojarzone stosowanie pirymetaminy z sulfadiazyną w czasie ciąży jest wskazane w przypadku potwierdzonego zakażenia łożyska lub płodu oraz gdy matka obciążona jest ryzykiem poważnych następstw. Ze względu na ryzyko uszkodzenia płodu w wyniku stosowania preparatu Daraprim we wczesnej ciąży, stosowanie terapii skojarzonej powinno być ograniczone do drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Z tego powodu w pierwszym trymestrze ciąży oraz w sytuacji, gdy rozpoznanie nie jest potwierdzone zaleca się alternatywną terapię.

##### Laktacja

Pirymetamina przenika do mleka matki. Oceniono, że niemowlę o średniej masie karmione przez okres dłuższy niż 9 dni otrzyma około 45% dawki podanej matce. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie podawania wysokich dawek pirymetaminy w skojarzeniu z sulfonamidem stosowanych w leczeniu toksoplazmozy.

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

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność kierowania pojazdami i obsługę urządzeń mechanicznych.

#### **4.8. Działania niepożądane**

Z uwagi na to, że w wymienionych wskazaniach sulfonamid ma być stosowany z pirymetaminą, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego dla stosowanego sulfonamidu w zakresie działań niepożądanych związanych z sulfonamidem.

Należy również zauważyć, że kategorie częstości, przypisane do każdego działania niepożądanego wymienionego poniżej, są jedynie szacunkowe, ponieważ dane potrzebne do dokładnego wyliczenia częstości występowania nie były dostępne. Działanie niepożądane mogą występować z różną częstością, w zależności od wskazania, a możliwy wpływ jednocześnie stosowanego sulfonamidu na występowanie tych działań jest nieznany. Ponadto, niektóre zdarzenia mogą być związane z samą chorobą.

Następujące zasady zostały przyjęte dla sporządzenia klasyfikacji częstości występowania:

bardzo często  $\geq 1/10$ ,  
 często  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ,  
 niezbyt często  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ,  
 rzadko  $\geq 1/10\ 000$ , i  $< 1/1000$ ,  
 bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$ .

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Bardzo często: niedokrwistość

Często: leukopenia, małopłytkowość

Bardzo rzadko: pancytopenia

Wykazano, że dobowe dawki terapeutyczne pirymetaminy powodują osłabienie hemopoezy u 25 do 50% pacjentów. Prawdopodobieństwo wywołania niedokrwistości leukopenii i małopłytkowości zmniejsza się, gdy podawany jest jednocześnie folinian wapnia. Pancytopenia reagująca na foliany była opisywana u pacjentów z prawdopodobnym poprzednim niedoborem folianów. Zgony mogą wystąpić przy braku leczenia folianami.

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo rzadko: zwiększenie stężenia fenylalaniny we krwi

Opisywana u noworodków leczonych z powodu wrodzonej toksoplazmozy.

#### **Zaburzenia naczyniowe**

Bardzo rzadko: zapaść naczyniowa

Obserwowana u pacjentów leczonych dawkami większymi niż zalecane.

#### **Zaburzenia psychiczne**

Bardzo rzadko: bezsenność, depresja

Bezsennność była obserwowana u pacjentów leczonych dawkami przekraczającymi zalecane dawki tygodniowe.

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Bardzo rzadko: zapalenie płuc z naciekami komórkowymi i eozynowymi

Obserwowane, gdy pirymetamina była podawana raz w tygodniu w skojarzeniu z sulfadoksyną.

#### **Zaburzenia serca**

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Niezbyt często: gorączka

Bardzo rzadko: apatia, niepokój

**Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często: bóle głowy

Często: zawroty głowy

Bardzo rzadko: drgawki

Drgawki obserwowano głównie u pacjentów leczonych na toksoplazmozę

**Zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

Bardzo często: wymioty, nudności, biegunka

Bardzo rzadko: kolka, owrzodzenie jamy ustnej, suchość w ustach lub gardle

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo często: wysypka

Niezbyt często: zaburzenia pigmentacji skóry

Bardzo rzadko: zapalenie skóry

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo rzadko: hematuria

**4.9. Przedawkowanie**Objawy kliniczne

W ciężkim i ostrym przedawkowaniu może dojść do wymiotów oraz drgawek. Ponadto mogą wystąpić następujące objawy: ataksja, drżenia oraz depresja ośrodka oddechowego.

Opisano pojedyncze przypadki zgonów wskutek ostrego przedawkowania pirymetaminy.

Przewlekłe przedawkowanie powoduje zahamowanie czynności szpiku kostnego (np. niedokrwistość megaloblastyczną, leukopenię, małopłytkowość), którego powodem jest niedobór kwasu foliowego.

Postępowanie

Należy zastosować leczenie wspomagające, w tym utrzymanie drożności dróg oddechowych oraz opanowanie drgawek. W celu zapewnienia odpowiedniej diurezy należy prawidłowo nawodnić pacjenta. Płukanie żołądka ma znaczenie tylko w ciągu dwóch pierwszych godzin od zażycia preparatu Daraprim, gdyż lek ten jest szybko wchłaniany.

W celu przeciwdziałania niedoborowi folianów, należy stosować folinian wapnia do momentu ustąpienia objawów toksycznych. Pełne objawy leukopenii mogą pojawić się z 7 - 10 dniowym opóźnieniem. Suplementacja folinianem wapnia powinna trwać aż ustąpi ryzyko objawów niepożądanych.

**5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE****5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Lek stosowany przeciw pierwotniakom.

Grupa farmakoterapeutyczna: diaminopirymidyny

Kod ATC: P01B D01

Mechanizm działania

Działanie przeciwpierwotniakowe pirymetaminy polega na specyficznym hamowaniu aktywności metabolizmu kwasu foliowego w komórkach pierwotniaków (*Plasmodium*, *Toksoplasma*).

Pirymetamina kompetycyjnie hamuje reduktazę dihydrofolianową. Jej powinowactwo do enzymu pierwotniaka jest o wiele większe niż do enzymu ludzkiego.

**5.2. Właściwości farmakokinetyczne**Wchłanianie

Pirymetamina szybko się wchłania z przewodu pokarmowego bezpośrednio po podaniu. U zdrowych ochotników czas potrzebny do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu wynosi od 2 do 4 godzin. Stężenie w osoczu waha się w szerokich granicach i wynosi od 260 do 1411 ng/ml po podaniu dobowej dawki 25 mg. U badanych pacjentów z AIDS obserwowano podobny zakres stężeń pirymetaminy w osoczu.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji dla pirymetaminy wynosi około 2 l/kg. U chorych z zakażeniem HIV analiza populacyjna wykazała, że średnia objętość dystrybucji wynosi  $246 \pm 64$  l (skorygowana dla biodostępności). Około 87% leku łączy się z białkami osocza. Wykazano, że pirymetamina przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów z AIDS, osiągając stężenie około  $1/5$  wartości stężenia w surowicy krwi.

#### Metabolizm oraz eliminacja

Pirymetamina eliminowana jest w głównej mierze przez metabolizm. Aż do 30% wydalana jest z moczem jako macierzysta substancja w ciągu kilku tygodni. Średni okres półtrwania wynosi 85 godzin (zakres od 35 do 175 godzin). U chorych z AIDS, całkowity klirens wynosi  $1,28 \pm 0,41$  l/h, okres półtrwania wynosi  $139 \pm 34$  h. Brak danych na temat natury metabolitów pirymetaminy, cyklu tworzenia i eliminacji u człowieka oraz o jakiegokolwiek aktywności farmakologicznej szczególnie w trakcie przedłużonego dobowego stosowania. Badania dotyczące dawek wielokrotnych wykazały, że stan równowagi osiągany jest po 12 do 20 dniach regularnego stosowania. Teoretycznie jest możliwe, że ścieżki metaboliczne mogą zostać wysyczone i u niektórych pacjentów dojdzie do nadmiernej kumulacji leku. Jednak, ze względu na to, że stężenie pirymetaminy w osoczu jest proporcjonalne do dawki w stanie wysycenia taka sytuacja wydaje się nieprawdopodobna. Chociaż opisano genetyczną zmienność ekspozycji na pirymetaminę to jednak te dane nie są znamienne. Niektóre badania z chorymi na AIDS wykazały, że okres półtrwania jest krótszy niż podany powyżej. Wydaje się, że jest to konsekwencja nieodpowiedniego pobierania próbek oraz zastosowania niewłaściwych technik analitycznych. Jednak w sytuacji, gdy u pacjenta okres półtrwania będzie szczególnie krótki, to terapeutyczny poziom stanu wysycenia może być nieadekwatny.

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

#### Mutagenność

W badaniach mikrobiologicznych nie wykazano działania mutagennego u *Salmonelli*, a w badaniu *E. coli* stwierdzono uszkodzenie DNA. Dalsze badania *in vitro* wskazują, że pirymetamina działa mutagennie na komórki chłoniaka mysiego tylko przy braku aktywacji metabolicznej. Ponadto pirymetamina działa klastogenicznie na limfocyty ssaków tylko przy braku aktywacji metabolicznej. Wykazano, że pirymetamina podana dootrzewnowo u szczurów wywołuje uszkodzenie chromosomów w komórkach płciowych osobników męskich. Jednakże badania nad komórkami somatycznymi są albo negatywne lub nie prowadzą do konkretnych wniosków. Badania oceniające działania u szczurów po podaniu doustnym wykazały brak wpływu na żeńskie komórki płciowe oraz męskie i żeńskie komórki szpiku kostnego oraz krwi obwodowej.

#### Rakotwórczość

Badania na myszach nie wykazały (dawki od 500 ppm do 1000 ppm pirymetaminy podawane przez 5 dni w tygodniu przez 78 tygodni) działania rakotwórczego u osobników żeńskich. Przeżycie osobników męskich nie pozwala na ocenę stopnia karcinogenezy u tej płci. Podobne badanie przeprowadzone u szczurów w dawce 200 ppm lub 400 ppm pirymetaminy wykazały brak dowodów na działanie rakotwórcze.

#### Teratogenność

W badaniach na zwierzętach 15 myszom podawano dożołądkowo pojedynczą dawkę pirymetaminy (50 mg/kg mc.) w pierwszym dniu ciąży. Nie wykazano zmian we wczesnym stadium rozwoju embrionu. Jednak rozwój embrionów myszy i szczurów w hodowli był silnie hamowany przez pirymetaminę w sposób zależny od dawki. Pirymetamina miała działanie teratogenne u gryzoni oraz świnek morskich w sposób zależny od dawki. Inne badania na szczurach wykazały, że pirymetamina podawana w dawkach 1 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. powoduje zahamowanie procesu rozwoju, ale bez efektu teratogennego. Pirymetamina nie wykazywała działania teratogennego u królików, gdy

była stosowana w dawkach do 100 mg/kg mc. podawanych od 6 do 18 dnia ciąży. Natomiast znamienne hamowała wczesne etapy podziałów komórkowych w płodach króliczych, ale zagnieżdzenie zygoty oraz rozwój płodu były prawidłowe.

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach podawano szczurom przez 6 tygodni pirymetaminę w dawce 50 mg/kg mc. na dobę. Stwierdzono zmniejszenie liczby plemników oraz zmniejszenie wagi jąder. Niemniej jednak nie stwierdzono wpływu na płodność. Natomiast, gdy podawano myszom 200 mg/kg mc. na dobę przez 50 dni wykazano odwracalne zahamowanie spermatogenezy. Należy nadmienić, że to dawkowanie było o wiele wyższe niż dawki terapeutyczne u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, skrobia hydrolizowana, sodu dokuzynian, magnezu stearynian.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

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

Przechowywać w temperaturze do 35°C, chronić od światła.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

30 tabletek w 3 blistrach po 10 sztuk; blister formowany na zimno PVC-PVDC/Al, w tekturowym pudełku.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

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

GlaxoSmithKline Export Ltd  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
Wielka Brytania

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

Pozwolenie Nr R/0700

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

14.07.1977 / 29.03.1999, 22.04.2004, 29.04.2005, 03.07.2008.

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