

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DEOXYMYKOIN 100 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje doxycyclini hyclas 115,4 mg (odpovídá doxycyclinum 100 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku:

Žluté až žlutozelené, mírně mramorované tablety s půlicí rýhou o průměru 9 mm.

Tabletu lze dělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Doxycyklin je indikován k léčbě infekcí vyvolaných citlivými kmeny mikroorganismů – jejich výčet je uveden v bodě 5.1.

Mezi hlavní indikace patří:

- infekce dýchacích cest (akutní exacerbace chronické bronchitidy, akutní sinusitida, atypická komunitní pneumonie)
- acne vulgaris
- infekce v oblasti malé pánve
- urogenitální infekce (cervicitida, uretritida, prostatitida, epididymitida)
- nekomplikovaná gonorea (zvláště se současnou chlamydiovou infekcí), syfilis, chlamydiové infekce)
- další infekce (Lymeská borrelióza, aktinomykóza, antrax, brucelóza, leptospiróza, malárie, listerióza, psitakóza, rickettsiíóza, tularemie)
- profylaxe malárie

Při použití přípravku je třeba dbát oficiálních doporučení pro správné používání antibakteriálních léčivých látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Dospělí, dospívající ve věku od 12 do < 18 let

Obvyklá dávka doxycyclinu pro léčbu akutních infekcí u dospělých a dospívajících ve věku od 12 do < 18 let je 200 mg v první den léčby (v jedné dávce nebo ve 2 dílčích dávkách) a následně udržovací dávka 100 mg/den. Při těžkých infekcích je možné podávat dávku 200 mg denně po celou dobu léčby.

Děti od 8 let do < 12 let (viz bod 4.4)

Podávání doxycyklinu k léčbě akutních infekcí u dětí ve věku od 8 do < 12 let má být pečlivě zdůvodněno, například absencí, pravděpodobnou neúčinností nebo kontraindikací jiných léčivých přípravků.

Za těchto okolností jsou dávky pro léčbu akutních infekcí následující:

U dětí s tělesnou hmotností 45 kg nebo méně:

počáteční dávka: 4,4 mg/kg (v jedné dávce nebo dvou dílčích dávkách)

udržovací dávka: 2,2 mg/kg (v jedné nebo dvou dílčích dávkách).

Při léčbě těžkých infekcí je možné podávat dávky až 4,4 mg/kg po celou dobu léčby.

U dětí nad 45 kg je dávkování shodné s dávkováním pro dospělé.

Děti ve věku od narození do < 8 let.

Doxycyklin nemá být podáván dětem mladším než 8 let kvůli riziku zbarvení zubů. (viz body 4.4 a 4.8)

Zvláštní dávkování:

Akutní nekomplikovaná gonorea: 100 mg dvakrát denně v intervalu 12 hodin po dobu 7 dní, případně v kombinaci s cefalosporinem či fluorochinolonom.

Nekomplikované urogenitální infekce vyvolané patogeny *Chlamydia trachomatis* a *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg dvakrát denně v intervalu 12 hodin po dobu 7 dní.

Syfilis (primární a sekundární): 150 mg dvakrát denně v intervalu 12 hodin po dobu nejméně 14 dní.

Lymfská borrelióza: 100 mg dvakrát denně po dobu 10–30 dní.

Profylaxe malárie: 100 mg jedenkrát denně - první dávka den před cestou a poslední 4 týdny po opuštění malarické oblasti.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se sníženou funkcí ledvin není obvykle nutné snížení dávek. Zvýšené opatrnosti je třeba pouze při renálním selhání vzhledem k možnosti kumulace jeho potenciálně toxických metabolitů.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchami jaterních funkcí nebo v případě souběžné léčby hepatotoxickými léčivými přípravky je třeba podávat doxycyklin s opatrností (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Není nutná úprava dávky.

Délka léčby:

Normální doba léčby je 5-10 dnů.

Způsob podání

Deoxymykoín se užívá po jídle nebo během jídla, zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny, nemá se zapíjet mlékem (současné podávání mléka, mléčných výrobků a látek obsahujících dvoj- a trojmocné kovy v disociovatelné nebo volné formě může snížit účinnost doxycyklinu o 10 až 30 % tvorbou neúčinných chelátů).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na doxycyklin, jiné tetracykliny nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství

Doxycyklin je kontraindikován v těhotenství. Zdá se, že rizika spojená s užíváním tetracyklinů během těhotenství jsou převážně důsledkem účinků na zuby a vývoj skeletu (viz bod 4.4 týkající výše použití v období vývoje zubů).

Kojící ženy

Tetracykliny se vylučují do mléka, a proto jsou kontraindikovány u kojících žen (viz bod 4.4 týkající se použití v období vývoje zubů).

Těžká porucha funkce jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšené opatrnosti je třeba u těchto stavů:

Současná **lěčba antikoagulancii**: Tetracykliny mohou ovlivňovat srážení krve (prodloužení protrombinového času); proto je potřeba zvláštní opatrnosti při podávání tetracyklinů u pacientů s poruchami srážení krve.

Současná **lěčba beta-laktamovými antibiotiky** se nedoporučuje.

U některých pacientů se spirochetovou infekcí může dojít krátce po zahájení léčby doxycyklinem k Jarisch-Herxheimerově reakci. Pacienti mají být informováni o tom, že se jedná o důsledek antibiotické léčby spirochetové infekce a že reakce zpravidla samovolně odezní.

Doxycyklin má být podáván s opatrností u pacientů s **poruchou funkce jater** a při **současném používání s jinými potencionálně hepatotoxickými léky**.

U **těžších poruch jater** může být prodloužena metabolizace, a tím i eliminace doxycyklinu.

V průběhu užívání přípravku je vhodné dodržovat nekonzumovat alkohol a nevystavovat se přímému slunečnímu záření či ultrafialovému světlu (**riziko fotosenzitivity**).

V případě výskytu závažného průjmu během užívání přípravku je třeba vzít v úvahu možnost vzniku **pseudomembranózní kolitidy** a provést odpovídající opatření.

Vzhledem k potenciálnímu riziku neuromuskulární blokády je třeba podávat přípravek s opatrností u pacientů s onemocněním **myasthenia gravis**.

Tetracykliny mohou zhoršit preexistující **systémový lupus erythematodes**.

U pacientů užívajících tobolky nebo tablety přípravků ze třídy tetracyklinů včetně doxycyklinu byly hlášeny **případy ezofagitidy a ezofageální ulcerace**. Většina z těchto pacientů užíla přípravek bezprostředně před ulehnutím ke spánku nebo s nedostatečným množstvím tekutiny.

U dospívajících nebo dospělých užívajících plné terapeutické dávky byly hlášeny **případy benigní intrakraniální hypertenze**. Stav rychle odezněl poté, co bylo přerušeno podávání přípravku.

Při prolongované terapii je nutno kontrolovat krevní obraz, funkci jater a ledvin a sledovat protrombinový čas.

Pediatrická populace

Použití léčivých přípravků ze skupiny tetracyklinů během vývoje zubů (druhá polovina těhotenství, u dětí do 8 let věku) může způsobit trvalé zbarvení zubů (žlutošedohnědé). Tento

nežádoucí účinek se vyskytuje častěji po dlouhodobém užívání léků, ale byl pozorován též po opakovaném krátkodobém podání. Také byla hlášena hypoplazie skloviny. Použití doxycyklinu u pediatrických pacientů mladších 8 let je možné pouze v případě závažných nebo život ohrožujících stavů (např. horečka Skalstých hor) kdy potencionální přínos léčby převáží rizika a pouze pokud není k dispozici jiná adekvátní alternativní léčba.

Přestože riziko trvalého zbarvení zubů je u dětí ve věku od 8 let do < 12 let vzácné, má být použití doxycyklinu v situacích, kdy jiné léčivé přípravky nejsou k dispozici, pravděpodobně nebudou účinné nebo jsou kontraindikovány, pečlivě zdůvodněno.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vstřebávání doxycyklinu z gastrointestinálního traktu může být sníženo dvoj- nebo trojmocnými kationty, jako jsou ionty hořčíku, hliníku a vápníku (v antacidech), ionty vápníku obsaženými také v mléce, mléčných výrobcích a ve vápník obsahujících ovocných šťávách) nebo přípravky obsahujícími železo, zinek, aktivní uhlí a kolestyramin. Interval mezi užitím doxycyklinu a užitím těchto přípravků nebo požitím uvedených potravin má být 2-3 hodiny.

Vzhledem k tomu, že tetracykliny jsou lépe rozpustné, a tedy se i lépe vstřebávají v kyselém prostředí, je vhodné vyhnout se současnému podávání látek zvyšujících pH žaludečního obsahu.

Kombinace potenciálně nefrotoxického celkového anestetika methoxyfluranu s doxycyklinem může vést k selhání funkce ledvin.

Doxycyklin může zesílit účinek derivátů sulfonylmočoviny (perorální antidiabetika). Při jejich kombinovaném podávání je proto třeba kontrolovat parametry glykemie a podle potřeby snížit dávkování antidiabetik.

Tetracykliny, včetně doxycyklinu, mohou způsobit prodloužení protrombinového času, a tím zesílit účinek dikumarolových antikoagulancií (např. warfarinu). Při jejich kombinovaném podávání je třeba kontrolovat parametry srážlivosti krve a případně snížit dávku antikoagulancia.

Induktory jaterních enzymů, jako jsou rifampicin, barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon, a chronický abus alkoholů mohou zkrátit dosažení poločasu doxycyklinu (urychlit jeho metabolismus), takže při normálním dávkování doxycyklinu nelze docílit jeho terapeutické koncentrace.

Alkohol může urychlit metabolismus doxycyklinu.

Doxycyklin může zvyšovat plazmatickou koncentraci imunosupresiva cyklosporinu A. Současné podávání může proto probíhat pouze za příslušného monitorování.

Krátce před, v průběhu a po léčbě akné isotretinoinem se od podávání doxycyklinu upouští, protože obě látky vzácně vyvolávají reverzibilní zvýšení intrakraniálního tlaku (pseudotumor cerebri).

Současné podávání theofylinu a tetracyklinů může zvýšit výskyt nežádoucích účinků v gastrointestinálním ústrojí.

Účinek doxycyklinu může interferovat s baktericidním účinkem beta-laktamových antibiotik (peniciliny a cefalosporiny), a mohlo by tak dojít ke snížení antibakteriální účinnosti. Tyto látky nemají být podávány současně.

Tetracykliny mohou interferovat s testy na stanovení glukózy a bílkoviny v moči a s testy na průkaz urobilinogenu a katecholaminů v moči.

Doxycyklin zvyšuje toxicitu methotrexátu, a to především u pacientů léčených vysokými dávkami methotrexátu. Pacienti, kteří jsou současně léčeni doxycyklinem a methotrexátem, mají být monitorováni.

Při současné léčbě s digoxinem nebo deriváty digoxinu existuje riziko zvýšení koncentrace digoxinu v plazmě, vlivem snížené inaktivace digoxinu střevní mikroflórou, což může způsobit toxicitu digoxinu (nauzea, zvracení, závratě, únava, arytmie).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a kojení

V souvislosti s podáním tetracyklinů v průběhu těhotenství existuje zvýšené riziko poškození funkce jater. Doxycyklin prochází placentou a přestupuje do mateřského mléka, kde jeho koncentrace dosahuje cca 30-40 % koncentrace v plazmě matky. Klinická zkušenost ukázala, že tetracykliny jsou škodlivé pro plod i pro kojence, jelikož zpomalují osteogenezi a negativně ovlivňují vývoj zubů (ireverzibilní zabarvení, hypoplazie skloviny). Vzhledem k uvedeným skutečnostem je užívání doxycyklinu ženami během těhotenství a v období kojení kontraindikováno. Je-li doxycyklin podáván ženám ve fertilním věku, je nutné vyloučit možnost těhotenství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při léčbě doxycyklinem byly v ojedinělých případech pozorovány poruchy vidění, které mohou omezovat schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu na:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Léčba doxycyklinem může vyvolat následující nežádoucí účinky:

Gastrointestinální poruchy:

Vzácné: nauzea, zvracení, průjem, meteorismus

Velmi vzácné: sucho v ústech, poškození chrupu

Není známo: potíže při polykání (dysfagie), ezofagitida, ezofageální ulcerace, zabarvení zubů.

Při použití doxycyklinu byla hlášena reverzibilní a povrchová změna barvy trvalých zubů, ale frekvenci nelze z dostupných údajů odhadnout.

.

Poruchy nervového systému:

Vzácné: bolest hlavy

Není známo: byly popsány případy benigní intrakraniální hypertenze, tinitus

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácné: vyrážka
Velmi vzácné: fotosenzitivní reakce, zabarvení nehtů
Není známo: fotoonycholýza

Poruchy oka
Není známo: poruchy vidění

Poruchy krve a lymfatického systému:
Není známo: hemolytická anémie, trombocytopenie, neutropenie, eozinofilie

Poruchy jater a žlučových cest:
Není známo: žloutenka, hepatitida, elevace hladin jaterních aminotransferáz

Poruchy ledvin a močových cest
Není známo: zvýšení urey v krvi

Poruchy imunitního systému:
Není známo: hypersenzitivní reakce (včetně angioneurotického edému, dyspnoe, periferního edému, tachykardie a kopřivky), Jarisch-Herxheimerova reakce (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Infekce a infestace:
Není známo: superinfekce – přerůstání necitlivých organismů může způsobit kandidózu (pruritus ani, scroti, vulvae), intestinální superinfekce (stafylokoková enterokolitida, pseudomembranózní kolitida při superinfekci bakterie *Clostridium difficile*).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:
Vzácné: myalgie a artralgie
Velmi vzácné: zpomalení růstu dlouhých kostí

Poruchy metabolismu a výživy:
Není známo: porfyrie, hypovitaminóza B a K

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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

V literatuře nejsou dokumentovány případy akutní toxicity antibiotik. V případě předávkování je nutné ukončit užívání přípravku, případně zahájit symptomatickou léčbu. Výplach žaludku většinou není nutný. Vhodné je podání antacid, vápenatých a hořečnatých a dalších solí, schopných tvorby chelátového komplexu s tetracykliny. Vzhledem k tomu, že tetracykliny mohou již v terapeutických dávkách způsobit ulceraci ezofagu, je vhodné požit 120-240 ml vody nebo mléka (u dětí do 120 ml).

Není pravděpodobné, že by mohla být účinná peritoneální dialýza a/nebo hemodialýza. Dialýza neovlivňuje sérový poločas doxycyklinu, proto není v léčbě předávkování přínosná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, tetracykliny
ATC kód: J01AA02

Mechanismus účinku

Doxycyklin je širokospektré bakteriostatické antibiotikum tetracyklinové řady (při vyšších dávkách působí baktericidně).

Mechanismus účinku doxycyklinu je společný celé skupině tetracyklinů a spočívá v duálním účinku: spočívá v tlumení syntézy proteinů na ribozomech a zároveň tetracyklin poškozuje složení a integritu cytoplazmatické membrány, čímž dochází úniku cytoplazmatických komponent z bakteriální buňky.

Nízká toxicita doxycyklinu je důsledkem výrazně vyšší afinity k ribozómům bakterií než k ribozómům savčích tkání.

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Tetracykliny patří mezi antibiotika, jejichž účinnost je závislá na koncentraci v čase (AUC_{0-24}/MIC).

Mechanismus vzniku rezistence

Získaná rezistence na tetracyklinová antibiotika je zprostředkována plasmidy a obvykle spočívá v zabránění aktivního transportu tetracyklinu přes membránu do nitra buňky a ve zrychleném vylučování léčiva. Zřídka se vyskytuje mechanismus enzymatické inaktivace doxycyklinu.

Významná, částečně získaná rezistence se vyskytuje u stafylokoků, streptokoků a pneumokoků.

Značnou, zčásti získanou rezistenci, vykazují také enterokoky, *Haemophilus influenzae* a *Enterobacter species*.

Vyskytuje se zkřížená rezistence a hypersenzitivita na jiné tetracykliny.

Stupeň rezistence se mění v závislosti na čase a geografické poloze.

Hraniční hodnoty

Doporučení EUCAST (Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti)

	<u>Citlivý</u>	<u>Rezistentní</u>
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp. (Sk. A, B, C, G)	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$

Spektrum aktivity

Běžně citlivé kmeny

Aerobní grampozitivní mikroorganismy

*Actinomyces israelii*¹

*Listeria monocytogenes*¹

<u>Staphylococcus aureus</u> (včetně kmenů rezistentních na methicillin)
<u>Tropheryma whippelii</u> ¹
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>
<u>Bartonella henselae</u> ¹
<u>Borrelia burgdorferi</u> ¹
<u>Burkholderia mallei</u> ¹
<u>Burkholderia pseudomallei</u> ¹
<u>Brucella spp.</u> ¹
<u>Francisella tularensis</u> ¹
<u>Haemophilus ducreyi</u> ¹
<u>Haemophilus influenzae</u>
<u>Moraxella catarrhalis</u>
<u>Pasteurella multocida</u> ¹
<u>Vibrio cholerae</u> ¹
<u>Vibrio parahaemolyticus</u> ¹
<u>Yersinia enterocolitica</u> ¹
<u>Yersinia pestis</u> ¹
<u>Anaerobní mikroorganismy</u>
<u>Propionibacterium acnes</u> ¹
<u>Ostatní mikroorganismy</u>
<u>Chlamydia trachomatis</u> ¹
<u>Chlamydophila pneumoniae</u> ¹
<u>Chlamydophila psittaci</u> ¹
<u>Ehrlichia spp.</u> ¹
<u>Leptospira spp.</u>
<u>Mycoplasma hominis</u> ¹
<u>Mycoplasma pneumoniae</u> ¹
<u>Rickettsia spp.</u> ¹
<u>Treponema pallidum</u> ^{1, 2}
<u>Ureaplasma urealyticum</u> ¹
<u>Kmeny, které mohou být rezistentní</u>
<u>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</u>
<u>Staphylococcus epidermidis</u>
<u>Staphylococcus haemolyticus</u>
<u>Staphylococcus hominis</u>
<u>Streptococcus agalactiae</u>
<u>Streptococcus pneumoniae</u> ³
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>
<u>Campylobacter jejuni</u>
<u>Přirozeně rezistentní kmeny</u>
<u>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</u>
<u>Morganella morganii</u>
<u>Proteus spp.</u>
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>

Uvedené údaje jsou z části založeny na datech získaných pro tetracyklin.

¹ Při publikování tabulky nebyly k dispozici žádné nové údaje. V primární literatuře,

standardních publikacích a terapeutických doporučeních se předpokládá citlivost.

² Pouze u alergie na penicilin

³ Doxycyklin není lékem volby pro léčbu pneumokokové pneumonie a systémové pneumokokové infekce.

Doxycyklin není lékem volby pro infekce způsobené *Escherichia coli* a dalšími druhy Enterobacteriaceae.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Doxycyklin je po perorálním podání prakticky zcela absorbován, a to především z proximální části tenkého střeva (duodenum).

Absorpce doxycyklinu není signifikantně ovlivněna požitím jídla, s výjimkou mléka nebo mléčných výrobků (viz bod 4.2)) Maximální sérové koncentrace je dosaženo po 2 až 3 hodinách po užití jednorázové perorální dávky 100 až 200 mg doxycyklinu. Průměrná C_{max} po dávce 100 mg doxycyklinu je 1,7 mg/l. Plazmatický poločas u zdravých dobrovolníků je přibližně 14,3 – 25 hodin.

Distribuce

Distribuční objem je 50-80 l nebo 0,7 l / kg. Vazba doxycyklinu na plazmatické proteiny je reverzibilní (83-93 %). Je málo kvalitních údajů o penetraci doxycyklinu do tkání. Penetrace do hlenu se odhaduje na 8-28 %, průnik do slin je zanedbatelný, zatímco koncentrace ve žlučových cestách několikanásobně překračuje koncentrace v séru. Koncentrace doxycyklinu jsou nejvyšší v játrech, ledvinách a gastrointestinálním traktu.

Biotransformace

Na plazmatické proteiny se váže přibližně 80–90 % doxycyklinu. Doxycyklin se v organismu téměř nemetabolizuje.

Eliminace

Doxycyklin se vylučuje převážně žlučí do stolice, menší část močí (přibližně 30–40 %). Část doxycyklinu přechází z krve do lumina tenkého střeva, kde je zabráněno následné reabsorpci prostřednictvím chelace. V případě renálního selhání se podíl doxycyklinu vyloučeného tímto způsobem zvyšuje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

(LD₅₀) u myši p.o. je okolo 2 g/kg.

Chronická toxicita

Studie na laboratorních zvířatech (myš, potkan) s trváním až do výše dvou let neprokázaly žádné významné patologické změny.

Mutagenita a karcinogenita

U doxycyklinu nebyl dostatečně studován mutagenní potenciál. Dosud provedené studie byly negativní.

Ve studii karcinogenity u potkanů byla zaznamenána zvýšená evidence chronického zánětu střeva od reaktivní hyperplazie až po benigních tumor tlustého střeva a kolorektální karcinom.

Vývojová toxicita

Studie teratogenity byly provedeny u různých druhů zvířat (potkan, myš, opice, králík). Nebyly zjištěny vrozené vady. U potkanů, prasat, psů a opic byla pozorována

hyperpigmentace štítné žlázy. U potkanů byla zjištěna změna zabarvení zubů, opožděná kostní diferenciaci a zpožděn celkový růst.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol, polysorbát 80, kukuřičný škrob, povidon 25, kalcium-stearát, mastek, sodná sůl karboxymethylškrobu.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu: blistr, krabička.

Velikost balení: 10 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/179/85-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7.8.1985

Datum posledního prodloužení registrace: 31.5.2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 7. 2018