

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NEUROL 0,5  
tablety

### 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje alprazolamum 0,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 23,6 mg monohydrátu laktosy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: Bílé až téměř bílé tablety s půlicí rýhou typu karate na jedné straně a číslicí 0,5 na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba:

- panické poruchy doprovázené agorafobií nebo bez ní,
- generalizované úzkostné poruchy,
- úzkosti spojené s depresí.

Alprazolam je indikován pouze v případech, pokud jsou pacientovi příznaky závažné, omezující nebo když pacient na základě poruchy ztatočně trpí.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Obecná doporučení pro dávkování

Optimální dávku je nutno přizpůsobit závažnosti příznaků a individuální odpovědi pacienta na terapii. Obvyklá dávkování (viz dále) vyhovují většině pacientů. Terapii zahajujeme iniciální dávkou, medikaci zvyšujeme postupně, abychom zabránili nadměrné sedaci. Ve vzácných případech, kdy je zapotřebí dosáhnout vyšších dávek, je nutné dávkování zvyšovat velice opatrně, abychom se vyhnuli nežádoucím reakcím. Pokud je nutné předepsat vyšší dávkování, zvyšujeme zpočátku jen večerní dávku a teprve později i dávky užívané během dne. Pacientům, kteří psychotropní léčiva dosud nikdy neužívali, obvykle předepisujeme trochu nižší dávku než těm, kteří již byli léčeni trankvilizéry, antidepresivy, či hypnotiky, nebo těm nemocným, kteří mají v anamnéze chronický abusus alkoholu. Geriatrickým pacientům a pacientům s alterací celkového stavu se obecně doporučuje předepisovat minimální účinnou dávku, aby nedošlo k vyvolání ataxie nebo nadměrné sedace.

Doporučujeme zajistit pacientům pravidelné kontroly, které umožní úpravu dávkování léčiva podle potřeby.

##### Obvyklé dávkování

##### *Úzkostné poruchy*

*Iniciální dávka:* 0,25 až 0,5 mg třikrát denně

Obvyklý rozsah dávkování: závisí na klinické odezvě a snášenlivosti, dávka může být zvýšena postupně až na 3 – 4 mg denně.

### *Panická porucha*

*Iniciální dávka:* 0,5-1 mg denně před spaním

Dávka by měla být zvyšována podle potřeb pacienta. Zvýšení dávky na 1 mg by nemělo proběhnout v intervalu kratším než tři až čtyři dny. Pacientům je možné podat dávky navíc tak, aby jejich celkový počet nepřesáhl 3 až 4 denně.

V klinických studiích se dávky pohybovaly v rozmezí 4 až 8 mg. Výjimečně, bylo v několika případech nutné podávat maximální dávky, které se rovnaly 10 mg.

V případě, že se objeví nežádoucí účinky, je vhodné dávku snížit.

Doporučuje se rozdělit vyšší dávky na 4 až 5 dílčích dávek, aby byla zajištěna dostatečná plazmatická hladina alprazolamu a zabránilo se rozvoji tolerance.

### *Zvláštní skupiny pacientů:*

#### Starší pacienti (> 65 let) a oslabení pacienti

Počáteční dávka je 0,25 mg 2-3krát denně, pokud pacient dávkování dobře toleruje, lze tuto dávku v případě potřeby zvýšit.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost používání alprazolamu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena; použití alprazolamu u této věkové kategorie se proto nedoporučuje.

#### Jaterní nedostatečnost

Počáteční dávka je 0,25 mg 2-3krát denně, pokud pacient dávkování dobře toleruje, lze tuto dávku v případě potřeby zvýšit.

#### Ledvinná nedostatečnost

V případě ledvinné nedostatečnosti není třeba žádné úpravy dávkování.

### *Délka léčby*

Léčba přípravkem by měla být co nejkratší – v závislosti na indikaci, neměla by však překročit 8 až 12 týdnů včetně období postupného snižování dávky. Dlouhodobá účinnost nebyla systematicky hodnocena.

V některých případech může být nezbytné léčbu prodloužit. Prodloužení terapie musí předcházet zhodnocení stavu pacienta specialistou.

Je vhodné pacienta při zahájení léčby informovat, že léčba bude časově omezená a přesně vysvětlit, jak se bude dávka postupně snižovat. Navíc je důležité, aby si pacient byl vědom možnosti rebound fenoménu, a tím byla minimalizována úzkost při těchto příznacích, pokud by k nim došlo při vysazování přípravku. V případě benzodiazepinů s krátkým poločasem se mohou abstinenční příznaky projevit v intervalu mezi dávkami, zejména pokud je dávka vysoká.

Pokud jsou užívány benzodiazepiny s dlouhým poločasem, je důležité varovat před změnou na benzodiazepiny s krátkým poločasem, jelikož se mohou vyvinout abstinenční příznaky.

### *Ukončení terapie*

Při přerušování terapie je třeba postupovat opatrně, alprazolam je nutno vysazovat postupně. Náhlé ukončení terapie může vyvolat příznaky z vysazení. Doporučujeme nesnižovat denní dávku alprazolamu o více než 0,5 mg každý třetí den. U některých pacientů může být nutné ukončovat léčbu ještě pozvolněji. Pokud se dostaví významné příznaky z vysazení, je třeba znovu přejít na předchozí dávku a pak vysazovat ještě pomaleji. Léčba vyššími dávkami pravděpodobně zvyšuje riziko vzniku závislosti. Frekvence opětovného výskytu příznaků původního onemocnění (rebound fenomén) nebo příznaků z vysazení je zvýšena při léčbě panických krizí vysokými dávkami.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na alprazolam, jiné benzodiazepiny nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Myasthenia gravis.
- Glaukom s uzavřeným úhlem (benzodiazepiny mohou indukovat anticholinergní účinek).
- Chronická obstrukční plicní nemoc (COPD) s respirační nedostatečností.
- Spánková apnoe.
- Těžká jaterní nedostatečnost.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### *Tolerance*

Po opakovaném užívání po dobu několika týdnů může docházet k určitému oslabení účinnosti hypnotického působení benzodiazepinů.

##### *Závislost*

Užívání benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti na těchto přípravcích. Nebezpečí vzniku závislosti se zvyšuje s dávkou a délkou léčby; je také vyšší u pacientů s alkoholovou a lékovou závislostí v anamnéze. Léková závislost může vzniknout při terapeutických dávkách a/nebo u pacientů s žádným individuálním rizikovým faktorem. Zvýšené riziko lékové závislosti je při kombinovaném užití několika benzodiazepinů, bez ohledu na anxiolytickou či hypnotickou indikaci. Také byly hlášeny případy zneužívání.

Pokud se fyzická závislost vyvinula, bude náhlé ukončení léčby doprovázeno abstinenčními příznaky. Může jít o bolesti hlavy, svalové bolesti, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost. V těžkých případech se mohou vyskytovat následující příznaky: derealizace, depersonalizace, zvýšená citlivost sluchu, znecitlivění a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a fyzický kontakt, halucinace nebo epileptické záchvaty.

Opětovný výskyt nespavosti a úzkosti (rebound): přechodný syndrom, kdy se symptomy, které vedly k zahájení léčby benzodiazepiny, objevují ještě ve větší intenzitě při vysazování léčby. Mohou být doprovázeny jinými reakcemi včetně změn nálad, úzkosti nebo poruch spánku a neklidu. Vzhledem ke skutečnosti, že je nebezpečí výskytu abstinenčních příznaků nebo opětovného výskytu původních příznaků vyšší po náhlém vysazení léčby, doporučuje se snižovat dávkování postupně - a to maximálně o 0,5 mg za tři dny. U některých pacientů může být nutné snižovat dávky ještě pomaleji.

##### *Amnézie*

Benzodiazepiny mohou vyvolávat anterográdní amnézii. Tento stav se vyskytuje nejčastěji několik hodin po požití přípravku a proto, abychom toto nebezpečí snížili, je nutné pacientovi zajistit 7-8 hodin trvající nepřerušovaný spánek (viz též bod 4.8).

##### *Psychiatrické a 'paradoxní' reakce*

Při užívání benzodiazepinů jsou známy reakce jako neklid, agitovanost, podrážděnost, agresivita, bludy, zuřivost, noční můry, halucinace, psychózy, nepřiměřené chování a jiné nežádoucí poruchy chování. Pokud se vyskytnou, měl by se přípravek vysadit.

Jejich výskyt je pravděpodobnější u dětí a starších pacientů.

##### *Panická porucha*

Panická porucha bývá spojována s primárními a sekundárními depresivními poruchami a zvýšeným počtem sebevražd u neléčených pacientů. Proto musí být při užití vyšších dávek alprazolamu při léčbě pacientů s panickou poruchou použita stejná opatření jako při použití jakýchkoli psychotropních léků při léčbě pacientů s depresí nebo těch, u nichž lze očekávat, že zamlčeli sebevražedné představy nebo plány.

##### *Zvláštní skupiny pacientů*

Bezpečnost užívání přípravku u dětí a dospívajících pacientů ve věku do 18 let nebyla dosud prokázána a proto se jeho užívání v tomto případě nedoporučuje.

U starších pacientů by se měly podávat nižší dávky (viz bod 4.2). Doporučuje se použití co nejnižší účinné dávky u starších a/nebo oslabených pacientů, aby se předešlo rozvoji ataxie nebo přílišné sedace. Nižší dávka se vzhledem k nebezpečí dechového útlumu doporučuje také u pacientů s chronickou respirační nedostatečností.

Benzodiazepiny nejsou indikovány k léčbě pacientů s těžkou jaterní nedostatečností, neboť mohou vést k encefalopatii. Při léčbě pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater se doporučuje opatrnost.

Benzodiazepiny se nedoporučují pro primární léčbu psychotických onemocnění.

Benzodiazepiny by se neměly užívat samotné k léčbě deprese nebo potlačení úzkosti související s depresí (u takových pacientů lze předpokládat uspíšení sebevražedných sklonnů). Podání pacientům s těžkou depresí nebo se sebevražednými sklony by mělo být doprovázeno příslušnými opatřeními a odpovídajícím množstvím předepsaného přípravku.

U pacientů s alkoholovou nebo lékovou závislostí v anamnéze se benzodiazepiny musejí užívat velmi opatrně (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

Neurol obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými přípravky a jiné formy interakce**

- Alprazolam zesiluje tlumivý účinek alkoholu a přípravků, které tlumí CNS, jako jsou: anodyna, antiepileptika, neuroleptika, hypnotika, anxiolytika/sedativa, antidepresiva, (sedativní) antihistaminika ap. Při jejich současném podání je nutno redukovat dávku jednoho nebo obou přípravků. Jsou-li benzodiazepiny užívány současně s opioidy (analgetika, antitusika, substituční terapie), je nutno snížit jejich dávku alespoň o třetinu a pomalu pak dávku zvyšovat, zvláště u starších pacientů. Při současném použití s imipraminem či desipraminem se zvyšuje jejich plazmatická koncentrace v ustáleném stavu. Současné užití s alkoholem se nedoporučuje.
  - Alprazolam může snižovat clearance digoxinu a zvýšit tak jeho plazmatickou hladinu.
  - Alprazolam může zvyšovat plazmatickou hladinu současně podávaného lithia.
  - Cimetidin snižuje clearance alprazolamu a prodlužuje jeho biologický poločas.
  - Ethinylestradiol rovněž prodlužuje biologický poločas alprazolamu.
  - Sloučeniny, které inhibují některé jaterní enzymy (zvláště enzymatický systém 3A4 cytochromu P450), mohou zvyšovat koncentraci alprazolamu a zesilovat tak jeho aktivitu.
  - Interakce mezi inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) a alprazolamem jsou komplexní a časově závislé. Nízké dávky ritonaviru vedly ke značnému zhoršení clearance alprazolamu, prodloužily jeho poločas vylučování a zvyšovaly tak jeho klinické účinky. Avšak při delší expozici ritonaviru je tato inhibice kompenzována indukcí CYP3A. Daná interakce bude vyžadovat úpravu dávkování nebo přerušení léčby alprazolamem.
  - Farmakokinetické interakce mohou vzniknout, pokud je alprazolam podáván současně s léky, které ovlivňují jeho metabolismus:
- společné podávání alprazolamu a ketokonazolu, itraconazolu nebo jiných azolových antimykotik se nedoporučuje,
  - pokud je alprazolam podáván spolu s nefazodonem, fluvoxaminem a cimetidinem, je třeba pacientům věnovat zvýšenou pozornost a případně redukovat dávky,
  - opatrnosti je třeba při podávání alprazolamu současně s fluoxetinem, propoxyfenem, perorální antikoncepcí, sertralinem, diltiazemem nebo makrolidovými antibiotiky, jako je erytromycin a troleandomycin.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Velké množství dat založených na kohortových studiích ukazuje, že expozice benzodiazepinům v prvním trimestru není spojena se zvýšeným rizikem závažných malformací. Nicméně, některé epidemiologické studie zjistily zvýšené riziko orálních rozštěpů. Tyto údaje naznačují, že riziko

narození dítěte s orálním rozštěpem po užití benzodiazepinů matkou je menší než 2/1000 ve srovnání s očekávaným výskytem takových vad přibližně 1/1000 v běžné populaci.

Léčba vysokými dávkami benzodiazepinů během druhého a/nebo třetího trimestru těhotenství ukázala pokles aktivních pohybů plodu a variabilitu srdečního rytmu plodu.

Pokud je z klinických důvodů nutná léčba v posledním trimestru, i v nízkých dávkách, je možné pozorovat „floppy infant syndrom“, jako je axiální hypotonie nebo problémy se sáním vedoucí ke špatnému přibývání na váze. Tyto příznaky jsou reverzibilní, ale mohou trvat od 1 do 3 týdnů, v závislosti na poločase přípravku. Při vysokých dávkách může nastat respirační deprese nebo apnoe a hypotermie novorozence. Kromě toho mohou být několik dní po narození u novorozence pozorovány abstinenční příznaky s hyperexcitabilitou, agitovaností a třesem, i když „floppy infant syndrom“ nebyl pozorován. Objevení se abstinenčních příznaků po porodu závisí na poločasu látky.

S ohledem na tyto údaje lze o použití alprazolamu v průběhu těhotenství uvažovat, jsou-li přísně dodržovány léčebné indikace a také dávkování.

Pokud je léčba alprazolamem nutná v poslední části těhotenství, neměly by se užívat vysoké dávky a abstinenční příznaky a/nebo „floppy infant syndrom“ je třeba u novorozenců sledovat.

#### Kojení

Alprazolam přechází do mateřského mléka a protože novorozenci jej odbourávají pomaleji než dospělí, mohlo by u kojence dojít ke kumulaci, sedaci a poruchám výživy.

Proto by alprazolam neměly kojící matky užívat.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Svým sedativním účinkem může alprazolam, zvláště na počátku podávání a při každém zvýšení dávky, negativně ovlivnit činnost, vyžadující zvýšenou pozornost, motorickou koordinaci a rychlé rozhodování (např. řízení motorových vozidel, ovládání strojů, práce ve výškách apod.). O případném vykonávání těchto činností rozhodne individuálně lékař.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky byly pozorovány zejména na začátku léčby a zpravidla spontánně vymizely. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří ospalost, jejíž míra je závislá na velikosti dávky, a proto vymizí, je-li dávka snížena.

Nežádoucí reakce jsou častější u starých a oslabených osob, pacientů s jaterním onemocněním, hypoalbuminemií a pacientů s organickým poškozením CNS.

Následující tabulka shrnuje výše uvedené nežádoucí účinky z hlediska frekvence jejich výskytu následujícím způsobem (podle terminologie MedDRA): velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

<b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence výskytu</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Dyskrazie krve, agranulocytóza
Endokrinní poruchy	Méně časté	Hyperprolaktinémie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Zvýšená či snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Zmatenost, deprese
	Méně časté	Halucinace, hněv, agresivní chování, nepřátelské chování, úzkost, agitovanost, změny libida, nespavost, abnormální myšlení, nervozita, podráždění

	Vzácné	Paradoxní reakce
	Není známo	Závislost, syndrom z vysazení*
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Ospalost, sedace, spavost
	Časté	Poruchy koordinace, ataxie, bolesti hlavy, závratě, poruchy paměti, nezřetelná řeč, poruchy soustředění, pocit točení hlavy
	Méně časté	Amnesia, dystonia, tremor
	Není známo	Autonomní manifestace
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nazální kongesce
Gastrointestinální poruchy	Časté	Zvýšená salivace, zácpa, nauzea
	Méně časté	Průjem, zvracení
	Vzácné	Sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Abnormální funkce jater, ikterus
	Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pocení
	Méně časté	Svědění, vyrážka, alergická kožní reakce, dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Muskuloskeletální slabost
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Obtížné močení, inkontinence, močová retence
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Sexuální dysfunkce, poruchy menstruačního cyklu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
	Časté	Podrážděnost, astenie
	Není známo	Rebound fenomén*, periferní edém
Vyšetření	Méně časté	Změna hmotnosti, zvýšený nitrooční tlak

Použití (i při terapeutických dávkách) může vést k rozvoji fyzické závislosti: přerušení léčby může mít za následek syndrom z vysazení nebo rebound fenomén. Může se také objevit psychická závislost. Bylo zaznamenáno zneužívání benzodiazepinů (viz část 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

\* Při podávání vyšších dávek po delší dobu - přibližně 8 až 12 týdnů léčby, byly rebound fenomén a syndrom z vysazení zaznamenány častěji. Syndrom z vysazení se může vyvinout během 2 až 3 dnů v případě náhlého přerušení léčby a projevuje se nespavostí, nervozitou, podrážděností, méně často i nevolností, zvracením, křečemi v břiše a svalovými křečemi, třesem a vyšší vnímavostí k smyslovým podnětům. (Rebound fenomén je přechodný syndrom, kdy se symptomy, pro které byla léčba benzodiazepiny zahájena, opět objeví, a ještě ve větší intenzitě. Tyto příznaky mohou být pozorovány také při ukončování terapie).

#### 4.9 Předávkování

Toxické dávky pro člověka po p.o. podání jsou asi 0,33 mg/kg tělesné hmotnosti.

Stejně jako u ostatních benzodiazepinů by předávkování nemělo představovat ohrožení života, pokud nejsou použita v kombinaci s jinými látkami tlumícími CNS (včetně alkoholu).

Při léčbě předávkování jakýmkoliv léčivým přípravkem je třeba mít na paměti, že mohlo být užito více látek.

Příznaky předávkování: zmatenost, ospalost až spánek, letargie, dušnost, těžká slabost, smazaná řeč, titubace, oslabené reflexy, bradykardie, ataxie, hypotonie, hypotenze, respirační deprese, vzácně kóma a velmi vzácně úmrtí.

Terapie: Je-li pacient při vědomí a nehrozí-li kóma či křeče při polykání, je vhodný výplach žaludku, živočišné uhlí, či podání emetik. Specifickým antidotem je flumazenil. Hemodialýza a forsírovaná diuréza nejsou příliš účinné. Nezbytná jsou obecná opatření jako monitorování základních vitálních funkcí (dýchání, krevní oběh, stav vědomí) a korekce zjištěných odchylek.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Anxiolytikum, antidepresivum

ATC kód: N05BA12

Alprazolam je krátko- až střednědobě působící benzodiazepinový derivát a jako všechny benzodiazepiny působí na všech úrovních CNS tlumivě v závislosti na dávce od mírné sedace přes spánek až ke kómatu. Benzodiazepiny podporují nebo usnadňují inhibiční neurotransmitterovou činnost kyseliny gama-aminomáselné (GABA), která je hlavním inhibítozem neurotransmise v mozku a zprostředkuje jak pre-, tak postsynaptickou inhibici ve všech oblastech CNS.

Ve srovnání s ostatními benzodiazepiny má alprazolam výraznější účinky anxiolytické a antipanické, ale má též zachovány účinky myorelaxační, antikonvulzivní a sedativně-hypnotické.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálním podání je alprazolam ihned a velmi dobře absorbován v gastrointestinálním systému, maximální hladina plazmatické koncentrace je dosažena po 1 až 2 hodinách. 70 – 80% alprazolamu je vázáno na plazmatické bílkoviny. Stálé plazmatické hladiny je dosaženo za 2 – 3 dny od zahájení léčby. Při opakovaném podání byla zaznamenána pouze mírná akumulace. Alprazolam je metabolizován v játrech, jeho metabolity projevují jen malou nebo žádnou farmakologickou účinnost. Poločas eliminace u dospělých je 10 – 15 hodin jak pro alprazolam, tak i pro jeho metabolity. Alprazolam je eliminován většinou v ledvinách prostřednictvím konjugátů glukuronidů. U starších pacientů je prodloužena doba eliminace a tudíž i biologický poločas.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Akutní toxicita ( $LD_{50}$ ) alprazolamu u myši p.o. je 1,02 g/kg, i.p. 540 mg/kg, u potkanů p.o. > 2 g/kg, i.p. 610 mg/kg.

Ve 24-ti měsíční studii u potkanů při podávání 150-ti násobku nejvyšší doporučené denní dávky u člověka nebyly zjištěny žádné známky kancerogenity. V testech na myších a bakteriích nebyly zjištěny známky mutagenity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy

Kukuřičný škrob

Granulovaná mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Kalcium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním vnitřním obalu (blistru).

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

Druh obalu: PVC/PVDC/Al blistr

Velikost balení: 30 tablet

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Nepoužitelné léčivo vraťte do lékárny.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s. Praha, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

70/134/03-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

2.4.2003

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

1.8.2012