

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Malarone, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta přípravku Malarone obsahuje:
250 mg Atovaquonum a 100 mg Proguanili hydrochloridum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Růžové, kulaté bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Malarone je fixní kombinace léčivých látek atovachonu a proguanil-hydrochloridu se schizontocidním účinkem na krevní formy a taktéž s účinností proti jaterním formám *Plasmodium falciparum*.

Přípravek je indikován:

k profylaxi malárie vyvolané *Plasmodium falciparum*

k léčbě akutní nekomplikované malárie vyvolané *Plasmodium falciparum*

Protože Malarone je účinný proti *P. falciparum* senzitivním a rezistentním na další antimalarika, zvláště se doporučuje k profylaxi a léčbě malárie vyvolané *P. falciparum*, kde patogen může být rezistentní na jiná antimalarika.

Při léčbě je třeba vzít v úvahu oficiální směrnice a místní informace o výskytu rezistence na antimalarika. Oficiální směrnice obvykle zahrnují doporučení Světové zdravotnické organizace a státních zdravotnických organizací.

4.2 Dávkování a způsob podání

Denní dávka by měla být užívána současně s jídlem nebo mléčným nápojem (k zajištění maximální absorpce), a to každý den přibližně ve stejnou denní dobu.

Jestliže pacient netoleruje potravu, může být přípravek Malarone podán, avšak systémová expozice atovachone bude snižena. Pokud dojde v průběhu jedné hodiny po podání ke zvracení, měla by být podána opakovaná dávka.

PROFYLAXE

Profylaktické podávání by se mělo:

- zahájit 24, nebo 48 hodin před odjezdem do oblasti s endemickým výskytem malárie,
- pokračovat během celého pobytu, který **by neměl přesáhnout 28 dnů**
- pokračovat ještě 7 dnů po návratu z této oblasti

U trvale usídlených (semi-immunitní) jedinců v endemických oblastech byla bezpečnost a účinnost přípravku Malarone prokázána ve studiích trvajících do 12 týdnů.

Dávkování u dospělých

Podává se jedna tableta přípravku Malarone denně.

Profylaktické podávání přípravku Malarone se nedoporučuje jedincům s tělesnou váhou menší než 40 kg.

LÉČBA

Dávkování u dospělých

Podávají se čtyři tablety přípravku Malarone v jednotlivých dávkách po dobu tří po sobě následujících dnech.

Dávkování u dětí

Tělesná hmotnost 11 až 20 kg:
podává se jedná tableta denně po dobu tří po sobě následujících dnech.

Tělesná hmotnost 21 až 30 kg:
podávají se dvě tablety v jednotlivé dávce po dobu tří po sobě následujících dnech.

Tělesná hmotnost 31 až 40 kg:
podávají se tři tablety v jednotlivé dávce po dobu tří po sobě následujících dnech.

Tělesná hmotnost nad 40 kg:
dávka je stejná jako pro dospělé.

Dávkování u starších pacientů

Z farmakologických studií vyplývá, že u starších pacientů není zapotřebí dávku upravovat (viz bod 5.2).

Dávkování u pacientů s hepatálním poškozením

Z farmakokinetických studií vyplývá, že u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením není nutná úprava dávkování. Ačkoliv u pacientů s těžkým jaterním poškozením nebyly žádné studie prováděny, nejsou zapotřebí žádné zvláštní opatření nebo úpravy dávkování (viz bod 5.2).

Dávkování u pacientů s renálním poškozením

Z farmakokinetických studií vyplývá, že u pacientů s mírným až středně těžkým renálním poškozením není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min) se doporučuje vždy, pokud je to možné, použít k léčbě akutní malárie vyvolané *P. falciparum* jinou alternativní léčbu (viz body 4.4 a 5.2). Informace

o podávání přípravku k profylaxi malárie vyvolané *P. falciparum* u pacientů s těžkým renálním poškozením jsou v bodě 4.3.

4.3 Kontraindikace

Malarone je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na atovachon nebo proguanil-hydrochlorid nebo na jakoukoliv pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Profylaktická léčba malárie vyvolané *P. falciparum* u pacientů s těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu < 30 ml/min).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Malarone k profylaxi malárie u pacientů, jejichž tělesná hmotnost je nižší než 40 kg, nebyla hodnocena.

Osoby užívající přípravek Malarone k profylaxi nebo léčbě malárie by měli opakovaně užít dávku, došlo-li v průběhu jedné hodiny po požití ke zvracení. V případě průjmu je možné pokračovat v běžném dávkování. U jedinců s průjmem nebo zvracením může být snížena absorpce atovachonu. V klinických studiích profylaxe malárie však nebylo zaznamenáno u osob s průjmy nebo zvracením snížení účinnosti přípravku Malarone. Podobně jako u jiných antimalarik se doporučuje osobám s průjmy nebo zvracením používat osobní ochranná opatření (repelenty, ochranná síť proti komárům).

U pacientů s akutní malárií, kteří mají průjem nebo zvrací, by měla být zvážena alternativní léčba. Je-li přípravek Malarone použit k léčbě těchto pacientů, měla by být pečlivě monitorována parazitémie.

Bezpečnost a účinnost podávání přípravku Malarone v léčbě malárie u dětí s tělesnou hmotností nižší než 11 kg nebyly hodnoceny.

Hodnocení přípravku Malarone v léčbě mozkové malárie nebo dalších závažných manifestací komplikujících malárii jako hyperparazitémie, plicní edém nebo renální selhání nebylo prováděno.

K relapsu onemocnění došlo obvykle v případech, kdy byla malárie vyvolána *P. vivax*, léčena pouze samostatným přípravkem Malarone. U osob cestujících do oblastí s výrazným nebezpečím nákazy malárie způsobenou *P. vivax* nebo *P. ovale* a taktéž u pacientů, u kterých došlo k naze malárií způsobenou jedním z těchto parazitů, je nutná případná léčba s dalšími léčivy, která jsou účinná proti hypnozoitům.

V případě opakované infekce vyvolané *P. falciparum* nebo při selhání chemoprophylaxe, by měli být pacienti léčeni jiným krevním schizonticidem.

Parazitémie musí být též pečlivě monitorována u pacientů užívajících metoklopramid nebo tetracykliny (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravku Malarone a rifampicinu nebo rifabutinu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

U pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min) se doporučuje vždy, pokud je to možné, použít k léčbě akutní malárie vyvolané *P. falciparum* jinou alternativní léčbu (viz bod 4.2, 4.3 a 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Proguanil může zvýšit antikoagulační účinek warfarinu a příbuzných antikoagulancií na bázi kumarinu. Mechanismus této možné lékové interakce nebyl zjištěn. Opatrnosti je třeba, když

se zahajuje nebo ukončuje profylaxe nebo léčba malárie atovachon-proguanilem u pacientů na kontinuální léčbě antikoagulancii na bázi kumarinu.

Současná léčba s metoklopramidem a tetracykliny byla spojena s výrazným snížením plazmatické koncentrace atovachonu (viz bod 4.4).

Současné podávání atovachonu a indinaviru vede ke snížení C_{min} indinaviru (snížení o 23 %; 90 % CI 8 až 35 %). Opatrnost by měla být dodržena při předepisování atovachonu s indinavirem vzhledem k poklesu minimálních hladin indinaviru.

Současné podávání rifampicinu nebo rifabutinu vede k poklesu hladiny atovachonu o přibližně 50 % a 34 % (viz bod 4.4).

Atovachon se ve zvýšené míře váže na plazmatické bílkoviny (> 99 %). Ve studiích *in vitro* však nedocházelo k vytěsnění dalších léčiv vysoce vázaných na plazmatické proteiny, a proto lze interakce vyplývající z vytěsnění z této vazby považovat za nepravděpodobné.

4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost současného podávání atovachonu a proguanil-hydrochloridu těhotným ženám nebyla hodnocena a možné riziko není známo.

Studie reprodukční toxicity u zvířat neodhalily u této kombinace žádné teratogenní účinky. Jednotlivé složky neměly vliv na průběh porodu nebo pre- a postnatální vývoj. V průběhu studie teratogenicity u gravidních králíčích samic byly pozorovány známky toxicity u matek (viz bod 5.3). Podání přípravku Malarone v období těhotenství by mělo být zvažováno jen tehdy, kdy předpokládaný prospěch pro matku převáží možná rizika pro plod.

Účinek proguanilu jedné z léčivých látek obsažených v přípravku Malarone, je zprostředkován inhibicí dihydrofolátreduktázy v těle parazita. Neexistují žádné klinické údaje naznačující, že by užívání doplňků s obsahem folátů snižovalo účinnost přípravku Malarone. Ženy před porodem užívající doplňky s obsahem folátů k prevenci vzniku defektů nervového systému u plodu mohou v užívání pokračovat i během léčby přípravkem Malarone.

Kojení

V preklinických studiích na potkanech odpovídala koncentrace atovachonu v mléce 30% koncentracím naměřeným v plazmě samic. Není známo, zda se atovachon vylučuje do lidského mateřského mléka.

Proguanil je v malém množství vylučován do mateřského mléka.

V průběhu léčby přípravkem Malarone se nedoporučuje kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání přípravku byl hlášen výskyt závratí. Pacienti by měli být varováni před tím, že v případě výskytu závratí, nesmí řídit motorové vozidlo, obsluhovat stroje nebo vykonávat jinou činnost vyžadující zvýšenou pozornost, schopnost soustředění a koordinaci pohybů, která by je mohla ohrozit nebo vést k jiným ohrožením.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka uvádí souhrn nežádoucích účinků zaznamenaných při užívání přípravku Malarone, atovachonu nebo proguanilu v rámci klinických studií a spontánních

postmarketingových hlášení. Následující výčet je seřazen podle klasifikace četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); s neznámou četností (nemohou být odhadovány z dostupných údajů).

V klinických studiích hodnotících atovachon-proguanil v léčbě malárie byly nejčastěji tyto pozorovány nežádoucí účinky, nezávisle na kauzálních souvislostech: bolest břicha, bolest hlavy, anorexie, nevolnost, zvracení, průjem a kašel. Výskyt těchto nežádoucích účinků byl ve skupině užívající atovachon-proguanil i ve skupině užívající komparativní antimalarikum přibližně stejný.

V klinických studiích hodnotících atovachon-proguanil v profylaktické léčbě malárie byly nejčastěji pozorovány tyto nežádoucí účinky, nezávisle na kauzálních souvislostech: bolest hlavy, bolest břicha a průjem. Výskyt těchto nežádoucích účinků byl ve skupině užívající atovachon-proguanil i ve skupině užívající placebo přibližně stejný.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	S neznámou četností
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		anémie ¹ neutropenie ²		pancytopenie u pacientů s těžkým poškozením ledvin ⁴
<i>Poruchy imunitního systému</i>		alergické reakce: vyrážka ¹	kopřivka ¹	angioedém ⁴ , anafylaxe ³ vaskulitida ⁴
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		hyponatrémie ² anorexie ¹	zvýšení hladin amyláz ²	
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolest hlavy ¹	nespavost ¹ závratě ¹		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nevolnost ² zvracení ¹ průjem ¹ bolesti břicha ¹		stomatitis ¹	žaludeční nevolnost ⁴ ulcerace v dutině ústní ⁴
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		zvýšení hladin jaterních testů ^{2,5}		hepatitis ³ cholestáza ⁴
<i>Poruchy kůže a podkoží</i>			vypadávání vlasů ¹	
<i>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i>		horečka ¹		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		kašel ¹		

1. Četnost výskytu odvozená z klinických studií u přípravku Malarone.
2. Četnost získaná z informací o atovachonu. Pacienti účastníci se klinických studií s atovachonem obdrželi vyšší dávky a často měli komplikace spojené s pokročilou infekcí virem lidské imunodeficience (HIV). Příčinnou souvislost mezi nežádoucími projevy a atovachonem je proto obtížné hodnotit. Tyto příhody by mohly být pozorovány s nižší četností nebo se nevyskytly vůbec v klinických studiích s atovachon-proguanilem.
3. Nežádoucí účinky získané z postmarketingových spontánních hlášení, a četnost je proto neznámá.
4. Nežádoucí účinky získané u proguanilu, a četnost je proto neznámá.
5. Údaje z klinických studií u atovachon-proguanilu naznačily, že abnormality testů jaterních funkcí byly reversibilní a nebyly spojeny s nežádoucími klinickými příhodami.

4.9 Předávkování

Po podání přípravku Malarone nebyly popisovány případy předávkování. V případě podezření na symptomy svědčící o předávkování by měla být podána vhodná podpurná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina - antimalarikum

ATC kód – P01B B51

Mechanismus účinku

Léčivé látky obsažené v přípravku Malarone, atovachon a proguanil-hydrochlorid, zasahují dvěma odlišnými způsoby do biosyntézy pyrimidinů nezbytných pro replikaci nukleové kyseliny. Mechanismus účinku atovachonu proti *P. falciparum* spočívá v inhibici mitochondriálního transportu elektronů na úrovni komplexu cytochromu bc₁, což vede ke zhroucení mitochondriální membrány. Proguanil působí především prostřednictvím aktivního metabolitu cykloguanilu, který inhibuje enzym dihydrofolát-reduktázu, čímž je zabráněno syntéze deoxythymidilátu. Proguanil má též další antimalarickou účinnost nezávislou na jeho metabolitu cykloguanilu. Proguanil, ale nikoliv cykloguanil, je schopen zesilovat účinnost atovachonu na zhroucení mitochondriální membrány v těle malarického parazita. Tímto druhým mechanismem účinku proguanilhydrochloridu lze vysvětlit synergické působení atovachonu a proguanilu při jejich podávání v kombinaci.

Mikrobiologické vlastnosti

Atovachon vykazuje výraznou účinnost proti *Plasmodium spp.* (*in vitro* IC₅₀ proti *P. falciparum* je 0,23 až 1,43 ng/ml).

Atovachon nevykazuje zkříženou rezistenci s jinými běžně užívanými antimalariky. Mezi více než 30 izolovanými druhy *P. falciparum*, byla prokázána *in vitro* rezistence proti chlorochinu (41% z izolovaných), chininu (32% z izolovaných), meflochininu (29% z izolovaných) a halofantrinu (48 % z izolovaných), ale ne na atovachonu (0 % z izolovaných).

Antimalarická aktivita proguanilu je zprostředkována cestou primárního metabolitu cykloguanilu (*in vitro* IC₅₀ proti různým kmenům *P. falciparum* je 4 až 20 ng/ml; *in vitro* byla pozorována i určitá aktivita proguanilu a dalšího metabolitu, 4-chlorophenylbiguanidu, a to 600 až 3000 ng/ml).

V *in vitro* studiích s *P. falciparum* měla kombinace atovachonu a proguanilu synergický účinek. Tato zvýšená účinnost byla prokázána i v klinických studiích u pacientů s normální i narušenou imunitou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V doporučeném dávkování nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce mezi atovachonem a proquanilem. V klinických studiích, kde dávky přípravku Malarone byly podány dětem podle tělesné hmotnosti, jsou nejnižší hladiny atovachonu, proguanil a cykloguanilu u dětí obecně v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých.

Absorpce

Atovachon je vysoce lipofilní sloučeninou s nízkou rozpustností ve vodě. U pacientů HIV-infikovaných je absolutní biologická dostupnost jednotlivé dávky 750 mg atovachonu užití s jídlem 23%, s individuální variabilitou okolo 45 %.

Při užívání atovachonu zároveň s tučným jídlem dochází ke zvýšení rychlosti a rozsahu absorpce; AUC se zvyšuje dvakrát až třikrát a C_{max} pětkrát ve srovnání s užitím na lačno. Doporučuje se, aby pacienti užívali přípravek Malarone zároveň s jídlem nebo mléčným nápojem (viz bod 4.2).

Proquanil-hydrochlorid je rychle a extenzivně absorbován, a to bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Zjevné je distribuční objem atovachonu a proguanilu je funkcí tělesné hmotnosti.

Atovachon se ve zvýšené míře váže na plazmatické bílkoviny (> 99 %). Ve studiích *in vitro* však nedochází k vytěsnění dalších léčiv vysoce vázaných na plazmatické proteiny, a proto lze interakce vyplývající z vytěsnění z této vazby považovat za nepravděpodobné.

Po perorálním podání je distribuční objem atovachonu u dospělých a dětí přibližně 8,8 l/kg.

Proquanil je vázán na plazmatické bílkoviny ze 75 %. Po perorálním podání je distribuční objem proguanilu u dospělých a dětí v rozsahu od 20 do 42 l/kg.

V lidské plazmě nebyla v přítomnosti druhé látky ovlivněna vazba ani atovachonu, ani proguanilu.

Metabolismus

Neexistuje žádný důkaz o tom, že by byl atovachon metabolizován. Většina látky (> 90 %) je vylučována v nezměněné formě stolicí, pouze zanedbatelné množství látky je vylučováno močí.

Proquanil-hydrochlorid je částečně metabolizován, primárně cestou polymorfního cytochromu P450 isoenzymu 2C19. Méně než 40 % je vyloučeno močí v nezměněné formě. Metabolity proquanil-hydrochloridu cykloguanil a 4-chlorophenylbiguanid jsou taktéž vylučovány močí.

Během podávání přípravku Malarone v doporučených dávkách nemá stav proguanilového metabolismu vliv na léčbu nebo profylaxi malárie.

Vylučování

Eliminační poločas atovachonu je přibližně 2 až 3 dny u dospělých a 1 až 2 dny u dětí.

Eliminační poločasy proquanilu a cykloguanilu jsou přibližně 12 až 15 hodin u dospělých i dětí.

Po perorálním podání vzrůstá clearance atovachonu a proguanilu s rostoucí tělesnou hmotností a je o téměř 70 % vyšší u 80 kg jedinců ve srovnání se 40 kg jedinci. Průměrná clearance po perorálním podání u dětí a dospělých pacientů vážících 10 až 80 kg se pohybuje od 0,8 do 10,8 l/h u atovachonu a od 15 do 106 l/h u proguanilu.

Farmakokinetika u starších pacientů

Nebyly zaznamenány klinicky významné rozdíly v průměrné rychlosti a rozsahu absorpce atovachonu nebo proguanilu u starších a mladších pacientů. Systémová dostupnost cykloguanilu je vyšší u starších pacientů ve srovnání s mladšími pacienty (AUC je zvýšená o 140 % a C_{max} je zvýšená o 80 %). V jeho eliminačním poločase nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny (viz bod 4.2).

Farmakokinetika při renálním poškození

U pacientů s mírným až středně těžkým renálním poškozením jsou po perorálním podání clearance a AUC atovachonu, proguanilu a cykloguanilu v rozmezí hodnot pozorovaných u pacientů s normální funkcí ledvin.

U pacientů s těžkou formou renální insuficience jsou C_{max} a AUC atovachonu sníženy o 64 % a 54 %.

U pacientů s těžkou formou renální insuficience je eliminační poločas proquanilu ($t_{1/2}$ 39 hodin) a cykloguanilu ($t_{1/2}$ 37 hodin) prodloužen, což při opakovaném podávání dávky může vést ke kumulaci léčiva (viz body 4.2 a 4.4).

Farmakokinetika při jaterním poškození

Při expozici atovachonu ve srovnání se zdravými jedinci nedochází u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením ke klinicky významným změnám.

U pacientů s mírným až středně těžkým jaterním poškozením dochází ke 85% zvýšení AUC proquanilu, aniž by došlo ke změnám eliminačního poločasu, a dále dochází ke 65 až 68% snížení C_{max} a AUC cykloguanilu.

Neexistují žádné údaje týkající se pacientů s těžkým jaterním poškozením (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podání

Nálezy zjištěné ve studiích toxicity po opakovaném podávání kombinace atovachonu: proquanil-hydrochloridu souvisely jen s proguanilem v dávkách, které se výrazně nelišily od očekávaných dávek klinických.

Vzhledem k tomu, že proquanil je široce a bezpečně používán k léčbě a profylaxi malárie v dávkách podobných dávce obsažené v přípravku Malarone, lze tento nález považovat pro klinické použití za málo relevantní.

Studie reprodukční toxicity

Ve studiích hodnotících vliv kombinovaného přípravku na potkany a králíky nebyl prokázán teratogenní vliv. Nejsou dostupné údaje týkající se působení této kombinace na fertilitu nebo prenatální a postnatální vývoj, ale studie s jednotlivými složkami přípravku Malarone neprokázaly vliv na tyto parametry. Studie teratogenicity u králíků, kterým byl podáván kombinovaný přípravek, ukázaly období nevysvětlené toxicity u matek pozorované po systémové expozici v klinických studiích na lidech.

Mutagenita

Ve studiích hodnotících mutagenitu jednotlivých látek nebyly prokázány mutagenní vlastnosti atovachonu ani proguanilu.

Studie hodnotící mutagenní vlastnosti obou látek podaných současně nebyly prováděny.

Cykloguanil, aktivní metabolit proguanilu, byl rovněž negativní v Amesově testu, ale byl pozitivní ve testu „Myšího Lymfomu“ a v testu „Myšího Micronukleu“.

Tyto pozitivní účinky s cykloguanilem (antagonista dihydrofolátu) byly významně sníženy nebo zrušeny při suplementaci kyseliny listové.

Kancerogenita

Studie hodnotící onkogenicitu samotného atovachonu u myší prokázaly zvýšenou incidenci hepatocelulárního adenomu a karcinomu. U potkanů nebyly podobné nálezy pozorovány a testy mutagenicity byly negativní. Tyto nálezy se zdají být následkem vrozené citlivosti myší na atovachon a jsou pokládány za irelevantní v klinických situacích.

Studie onkogenicity samotného proguanilu neprokázaly kancerogenitu u potkanů a myší.

Studie onkogenicity proguanilu v kombinaci s atovachonem nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Částečně substituovaná hyprolosa

Mikrokrystalická celulóza

Povidon K30

Sodná sůl karboxymethylškrobu (TYP A)

Magnesium-stearát

Poloxamer 188

Obal tablety

Hypromelosa

Oxid titaničitý E171

Červený oxid železitý E172

Makrogol 400

Makrogol 8000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roků.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a vnitřní balení

Blistr PVC/Al, krabička.

Velikost balení: 12 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Research and Development Ltd.,
Greenford, Middlesex,
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

25/547/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.12.2005 /

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.2.2008