

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metypred 4 mg tabletki  
Metypred 16 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 4 mg lub 16 mg metyloprednizolonu.  
Substancja pomocnicza: 70 mg lub 131 mg laktozy jednowodnej.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

#### Metypred 4 mg:

Tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie z rowkiem dzielącym, o średnicy 7 mm. Tabletkę można podzielić na połowy.

#### Metypred 16 mg:

Tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie z rowkiem dzielącym, o średnicy 9 mm, oznaczone „ORN 346” po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Schorzenia wymagające ogólnoustrojowego lub miejscowego leczenia glikokortykosteroidami, takie jak zapalne i układowe choroby reumatyczne, choroby autoimmunologiczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy, odrzucenie przeszczepu.

W skojarzeniu z lekami cytostatycznymi metyloprednizolon jest również stosowany w leczeniu różnych rodzajów białaczek, chłoniaków, szpiczaków oraz raka piersi. W leczeniu skojarzonym z tymi lekami wykazuje działanie przeciwwymiotne.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawka początkowa zależy od stopnia ciężkości leczonej choroby i wynosi zazwyczaj od 16 do 96 mg na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 4 do 12 mg na dobę i jest podawana jednorazowo w godzinach porannych. W leczeniu długotrwałym może być właściwe stosowanie jednej dawki co drugi dzień. W leczeniu dzieci zaleca się stosowanie mniejszych dawek metyloprednizolonu.

#### 4.3. Przeciwwskazania

Gruźlica i inne ostre/przewlekłe infekcje wirusowe lub bakteryjne bez równoległego specyficznego leczenia skierowanego przeciwko drobnoustrojom lub chemioterapii. Układowe zakażenia grzybicze. Nadwrażliwość na metyloprednizolon lub jakiegokolwiek inny składnik produktu.

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

Długotrwałe ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami powoduje niedoczynność skóry nadnerczy, która może trwać przez szereg miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też w przypadku urazu

chorób lub zabiegów chirurgicznych należy w razie potrzeby zwiększyć dawkę preparatu Metypred lub podać inny glikokortykosteroid (patrz punkt 4.8.).

Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, metyloprednizolon może powodować zaostrzenie wielu chorób o przebiegu ostrym lub przewlekłym. Dlatego też należy zachować ostrożność i często monitorować poziom metyloprednizolonu podczas jego stosowania u pacjentów z jedną lub więcej spośród następujących chorób: nadciśnienie tętnicze lub zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia psychiczne, cukrzyca (u pacjenta bądź członków jego rodziny), zapalenie trzustki, zaburzenia ze strony układu pokarmowego, takie jak choroba wrzodowa, odcinkowe zapalenie jelita krętego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub zapalenie uchyłka (podwyższone ryzyko krwawienia i perforacji), osteoporoza, jaskra oraz czynniki ryzyka zakrzepicy. Szczegółowe monitorowanie należy także prowadzić u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

Leczenie glikokortykosteroidami może osłabiać istotne z diagnostycznego punktu widzenia objawy, takie jak na przykład bóle w chorobach układu pokarmowego. Ponadto, podawanie kortykosteroidów może doprowadzić do ujawnienia utajonej nadczynności przytarczyc.

Podczas leczenia metyloprednizolonem należy w miarę możliwości unikać równoczesnego podawania salicylanów i inhibitorów prostaglandyn, gdyż glikokortykosteroidy nasilają ryzyko wystąpienia owrzodzeń żołądka związanych z działaniem tych leków (patrz punkt 4.5.).

W przypadku podawania metyloprednizolonu równocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi należy ponadto mieć na względzie podwyższone ryzyko owrzodzeń żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5.). Podczas leczenia glikokortykosteroidami możliwe jest także osłabienie działania przeciwzakrzepowego. W związku z tym konieczne jest monitorowanie czasu protrombinowego lub międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), szczególnie podczas dokonywania zmian leczenia lub schematów dawkowania.

Występujące w przewlekłym (trwającym szereg tygodni) leczeniu glikokortykosteroidami ryzyko wywołanej glikokortykosteroidami osteoporozy (patrz punkt 4.8.) można ograniczyć do minimum, stosując dawkę odpowiadającą najniższemu poziomowi terapeutycznemu. U pacjentów z rozpoznaną osteoporozą bądź czynnikami ryzyka osteoporozy należy rozważyć profilaktyczne leczenie równoległe, np. z zastosowaniem bifosfonianów.

W celu zminimalizowania działań niepożądanych, całą dawkę dobową metyloprednizolonu należy przyjmować rano, zgodnie z okołodobowym rytmem wytwarzania kortyzolu endogennego.

U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub poważnymi schorzeniami wątroby może być konieczne zmniejszenie dawki z uwagi na silniejsze działanie metyloprednizolonu.

Przerwywając przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami należy stopniowo zmniejszać dawkę w ciągu kilku tygodni, aby uniknąć objawów wynikających z szybkiego odstawienia leku (patrz punkt 4.8.). Leczenia nie należy odstawiać nagle nawet w przypadku zajścia pacjentki w ciążę podczas terapii.

*Dzieci.* Ze względu na to, że u niemowląt i dzieci kortykosteroidy powodują opóźnienie wzrostu, leczenie należy ograniczyć do minimalnej dawki stosowanej przez możliwie jak najkrótszy okres czasu.

*Pacjenci w podeszłym wieku.* U pacjentów starszych podczas stosowania glikokortykosteroidów należy zachować ostrożność ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych, np. owrzodzeń żołądka, osteoporozy lub owrzodzeń skóry.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni zażywać tego leku.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 16

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

##### *Inhibitory acetylocholinesterazy*

U pacjentów z miastenią równoczesne podawanie kortykosteroidów i inhibitorów acetylocholinesterazy może powodować osłabienie mięśni.

##### *Leki przeciwzakrzepowe*

Podczas leczenia towarzyszącego z zastosowaniem kortykosteroidów obserwowano zarówno nasilenie, jak i osłabienie działania leków przeciwzakrzepowych. W związku z tym podczas równoczesnego podawania leków przeciwzakrzepowych i metyloprednizolonu należy monitorować czas protrombinowy (patrz punkt 4.4.).

##### *Salicylany i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Równoczesne podawanie salicylanów, indometacyny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych może powodować podwyższenie ryzyka owrzodzeń żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4.). Metyloprednizolon może powodować obniżenie poziomu salicylanów w surowicy poprzez zwiększenie ich klirensu nerkowego.

##### *Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe*

Metyloprednizolon może częściowo osłabiać działanie hipoglikemiczne doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insuliny.

##### *Leki indukujące enzymy wątrobowe*

Leki indukujące enzymy wątrobowe, takie jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon i rifampicyna, zwiększają ogólnoustrojowy klirens metyloprednizolonu, na skutek czego osłabiają działanie glikokortykosteroidów.

##### *Inhibitory enzymów*

Inhibitory CYP3A4, np. klaritromycyna, erytromycyna, itraconazol, ketokonazol i troleandomycyna, podwyższają poziom metyloprednizolonu w osoczu i zmniejszają jego eliminację, co może nasilać zarówno działania lecznicze metyloprednizolonu, jak i jego działania niepożądane.

##### *Estrogeny*

Estrogeny mogą nasilać działania metyloprednizolonu na skutek spowolnienia jego metabolizmu. Wykazano, że estrogeny nie tylko wydłużają okres połowicznej eliminacji, lecz także osłabiają działania immunosupresyjne metyloprednizolonu.

##### *Amfoterycyna B, diuretyki i środki przeczyszczające*

Metyloprednizolon może nasilać niedobór potasu u pacjentów otrzymujących równocześnie powyższe leki.

##### *Leki immunosupresyjne*

Gdy metyloprednizolon jest podawany równocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi, ich działania immunosupresyjne ulegają zsumowaniu, co powoduje zarówno nasilenie działań leczniczych, jak i podwyższenie ryzyka różnego rodzaju reakcji niepożądanych. Kortykosteroidy zwiększają skuteczność leków przeciwwymiotnych stosowanych podczas leczenia przeciwnowotworowego. W pojedynczych przypadkach podawania metyloprednizolonu równocześnie z cyklosporyną zaobserwowano drgawki.

##### *Immunizacja*

Równoczesne leczenie glikokortykosteroidami może zmniejszać skuteczność immunizacyjną szczepionek i zwiększać ryzyko wywołanych szczepieniami powikłań neurologicznych. Podawanie szczepionek zawierających żywe wirusy pacjentom otrzymującym farmakologiczne (immunosupresyjne) dawki glukokortykosteroidów może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób wirusowych.

### *Inne*

U pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących równoległe leczenie chlorkiem doksakurium i metyloprednizolonem zaobserwowano dwa poważne przypadki ostrej miopatii.

Podczas długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami może dojść do osłabienia działania somatotropiny.

### **4.6. Ciąża i laktacja**

Metyloprednizolon przechodzi przez łożysko i jest wydzielany do mleka matki.

W pojedynczych przypadkach leczenie kortykosteroidami było związane z opóźnieniem rozwoju płodu i nieznacznym zwężeniem przewodu tętniczego podczas ciąży. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano niewielkie ryzyko wad wrodzonych, takich jak rozszczep podniebienia, choć nie zostało to udowodnione u ludzi. Leczenie glikokortykosteroidami w trzecim trymestrze ciąży może być związane z ogólnymi działaniami niepożądanymi długotrwałego leczenia glikokortykosteroidami. U kobiet ciężarnych należy starannie ocenić spodziewane korzyści z leczenia glikokortykosteroidami wobec ewentualnego ryzyka dla płodu. Nie należy jednak rezygnować z leczenia, do którego istnieją wyraźne wskazania. Noworodki, które otrzymywały glikokortykosteroidy podczas ciąży, należy obserwować, czy nie występuje u nich niedoczynność kory nadnerczy.

Nie zaleca się karmienia piersią podczas przedłużonego ogólnoustrojowego leczenia glikokortykosteroidami.

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

W zasadzie kortykosteroidy nie mają żadnego niekorzystnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Związane z leczeniem zaburzenia nastroju lub przerwanie leczenia może pogarszać normalną sprawność psychoruchową podczas prowadzenia pojazdu.

### **4.8. Działania niepożądane**

Działania niepożądane metyloprednizolonu są podobne, jak w przypadku innych glikokortykosteroidów. Ryzyko szkodliwości pojedynczej, nawet dużej dawki metyloprednizolonu oraz krótkiego kursu leczenia trwającego do 1 tygodnia jest niskie. Z drugiej strony, podczas leczenia przewlekłego reakcje niepożądane występują często.

- *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Kortykosteroidy mogą zaostrzać istniejące infekcje i maskować objawy infekcji (patrz punkt 4.3.). Ponadto może być opóźnione gojenie ran oraz powstawanie tkanki bliznowatej.

- *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Całkowita liczba leukocytów ulega podwyższeniu, spada natomiast liczba eozynofiliów, monocytów i limfocytów. Zmniejsza się masa tkanki limfatycznej.

Może dojść do zwiększenia krzepliwości krwi, co stwarza ryzyko zakrzepicy. Do innych reakcji dotyczących krzepliwości krwi, związanych z leczeniem glikokortykosteroidami, należą wybroczyny podskórne, płamica oraz zespół błękitnego palucha.

- *Zaburzenia endokrynologiczne*

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Długotrwałe leczenie dużymi dawkami glikokortykosteroidów może powodować supresję i zanik nadnerczy, na skutek czego stres spowodowany np. operacją lub zakażeniem może prowadzić do hipotonii, hipoglikemii, a nawet zgonu, jeśli poziom steroidów nie zostanie podwyższony w celu opanowania stresu (patrz punkt 4.4.).

Długotrwałe leczenie metyloprednizolonem może powodować objawy typowe dla zespołu Cushinga. Pierwsze objawy jatrogennego zespołu Cushinga występują zazwyczaj dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia. Kortykosteroidy powodują opóźnienie wzrostu u dzieci.

- *Zaburzenia psychiczne*

Łagodne zaburzenia psychiczne, takie jak poprawa samopoczucia, lepsza koncentracja, bezsenność i inne zmiany nastroju, od niewielkiej euforii do łagodnych stanów maniakałnych, występują często i zazwyczaj ustępują samoistnie. Wśród poważniejszych i rzadziej występujących działań psychiatrycznych należy wymienić depresję, otępienie i psychozę, które wymagają zmniejszenia dawek, przerwania leczenia, a w najcięższych przypadkach leczenia przeciwpsychotycznego.

Przerwanie leczenia także może powodować wystąpienie objawów psychiatrycznych

- *Zaburzenia układu nerwowego*

Podczas leczenia glikokortykosteroidami obserwowano izolowane przypadki różnych organicznych zespołów mózgowych, takich jak łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe i napady drgawkowe.

- *Zaburzenia oka*

Po zastosowaniu ogólnoustrojowym mogą wystąpić reakcje okulistyczne, w tym podwyższenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, jaskra i zaćma.

- *Zaburzenia naczyniowe*

Dobrze znaną reakcją niepożądaną podczas długotrwałego leczenia metyloprednizolonem jest nadciśnienie tętnicze. Do innych niekorzystnych działań dotyczących układu krążenia, związanych z leczeniem metyloprednizolonem, należy podwyższenie ryzyka miażdżycy, zakrzepicy i zapalenia naczyń

- *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Po podaniu różnych soli metyloprednizolonu (lub zawartych w preparatach substancji dodatkowych) opisywane były przypadki reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznych prowadzących do zgonu.

- *Zaburzenia żołądka i jelit*

Uważa się, że choć glikokortykosteroidy nie powodują zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, to jednak zwiększają ryzyko takich powikłań (np. krwawienia i perforacji) w przypadku różnych chorób podstawowych lub współistniejących, takich jak choroba wrzodowa, zapalenie trzustki, odcinkowe zapalenie jelita krętego i wrzodziejące zapalenie jelita (patrz punkt 4.4.).

- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Ogólnoustrojowe leczenie glikokortykosteroidami może powodować trądzik, hirsutyzm, rozstępy, wybroczyny i zmiany zanikowe skóry. Często opisywano zanik tkanki podskórnej po podaniu domięśniowym lub dostawowym. Reakcje obserwowane w miejscu iniekcji obejmują zanik skóry, ropień aseptyczny, przebarwienia, odbarwienia, a w rzadkich przypadkach zanik tkanki podskórnej.

Istnieją nieliczne doniesienia na temat posteroïdowego zapalenia tkanki podskórnej.

Instytut Państwowy Higieny  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Mińska 10

charakteryzującego się występowaniem rumieniowych, twardych, ciepłych guzków, pojawiających się w ciągu dwóch tygodni od przerwania leczenia. Zmiany te ustępowały samoistnie.

- *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Zmiany mięśniowe obejmują zanik, włóknienie, miopatię i osłabienie mięśni.

Częstym powikłaniem leczenia glikokortykosteroidami jest osteoporoza (patrz punkt 4.4.). Z leczeniem glikokortykosteroidami bywa także związana martwica beznaczyniowa kości, zwykle w obrębie głowy kości udowej lub ramiennej

- *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Leczenie glikokortykosteroidami może zwiększać ryzyko kamicy moczowej i powodować niewielki wzrost liczby leukocytów i erytrocytów w moczu.

- *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Kortykosteroidy mogą zmniejszać ilość nasienia i powodować brak miesiączki.

- *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Nagle przerwanie przewlekłego leczenia może prowadzić do zespołu odstawienia (patrz punkt 4.4.). Stopień nasilenia objawów jest różny, w zależności od stopnia zaniku kory nadnerczy. W łagodniejszych przypadkach u pacjentów występują bóle głowy, nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, anoreksja, osłabienie, zaburzenia emocjonalne i gorączka. W poważniejszych przypadkach mogą wystąpić ciężkie zaburzenia psychiczne i łagodne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe. Istnieją także doniesienia o zakończonych zgonem przypadkach niewydolności kory nadnerczy po nagłym odstawieniu glikokortykosteroidów. U pacjentów z chorobami reumatycznymi po przerwaniu leczenia mogą wystąpić „tęzkomy reumatyzm posteroიდowy”.

Metylprednizolon jedynie nieznacznie nasila retencję soli i wody.

#### 4.9. Przedawkowanie

Ostre zatrucie metyloprednizolonem jest mało prawdopodobne. W razie przewlekłego przedawkowania należy zapobiegać możliwości supresji kory nadnerczy (patrz punkty 4.4. i 4.8.), stopniowo redukując dawki. Dawki jednorazowe, nawet bardzo duże, można przyjmować bez poważnych reakcji niepożądanych. W przypadku doustnego przedawkowania w dawce jednorazowej należy stosować leczenie podtrzymujące; można rozważyć płukanie żołądka i podanie węgla aktywowanego. Nie istnieje specyficzna odtrutka stosowana po przedawkowaniu metyloprednizolonu.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; Kod ATC: H02AB04.

Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, metyloprednizolon wiąże się z receptorami cytoplazmatycznymi. Zespół steroid-receptor jest transportowany do jądra, gdzie wiąże się z DNA i zmienia transkrypcję genów szeregu różnych białek. Glikokortykosteroidy hamują syntezę wielu białek, takich jak różne enzymy uczestniczące w uszkodzeniu stawów obserwowanym w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz cytokiny, które odgrywają ważną rolę w procesach immunologicznych i zapalnych. Innym ważnym działaniem neuroendokrynnym glikokortykosteroidów jest indukcja syntezы pewnych białek, takich jak lipokortyna. Sumarycznym

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

efektem tych złożonych działań jest osłabienie odpowiedzi zapalnej i immunologicznej.

Glikokortykosteroidy, w tym także metyloprednizolon, hamują lub eliminują odpowiedź tkankową na różne bodźce, w tym czynniki promieniotwórcze, mechaniczne, chemiczne, zakaźne i immunologiczne. Redukują one w ten sposób objawy bez wpływu na chorobę podstawową. Działanie przeciwzapalne metyloprednizolonu jest co najmniej pięć razy silniejsze niż hydrokortyzonu.

Wśród działań endokrynologicznych glikokortykosteroidów i metyloprednizolonu należy wymienić hamowanie wydzielania ACTH, hamowanie wytwarzania kortyzolu endogennego, a w razie przedłużonego stosowania także częściowy zanik kory nadnerczy. Po przyjęciu jednej dawki 40 mg metyloprednizolonu wydzielanie kortykotropiny ulega zahamowaniu na 1,5 doby.

Glikokortykosteroidy uczestniczą także w metabolizmie węglowodanów, wapnia, witaminy D, białek i tłuszczów, powodując podwyższenie poziomu glukozy we krwi, obniżenie gęstości mineralnej kości, zanik mięśni i zaburzenia gospodarki lipidowej. Innymi konsekwencjami różnorodnych działań glikokortykosteroidów jest nadciśnienie tętnicze oraz zmiany zachowania i nastroju.

Metyloprednizolon wykazuje jedynie słabe działanie mineralokortykoidów.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność metyloprednizolonu po podaniu doustnym wynosi zazwyczaj > 80%, lecz podczas leczenia z zastosowaniem dużych dawek może ona ulec obniżeniu do 60%. Maksymalne stężenie metyloprednizolonu w osoczu występuje w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu doustnym.

Metyloprednizolon wiąże się z albuminami osocza w około 77%; a z transkortyną tylko w niewielkim stopniu. Objętość dystrybucji wynosi od 1 do 1,5 l/kg. Metyloprednizolon jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów. Jego klirens całkowity wynosi około 6,5 ml/kg/min, a okres biologicznego połowicznego zmniejszenia działania przeciwzapalnego wynosi od 18 do 36 godzin. Około 5% jest wydzielane w postaci niezmienionej w moczu. Metyloprednizolon przechodzi przez łożysko i jest wydzielany do mleka matki.

Metyloprednizolon może być dializowany.

## 5.3. Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że glikokortykosteroidy powodują rozszczep wargi i rozszczep podniebienia.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
żelatyna  
Magnezu stearynian  
talk

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres trwałości

5 lat.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

**6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki ze szkła ciemnego typu III z aluminiową nakrętką z pierścieniem zabezpieczającym zawierające po 30 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

**6.6 Instrukcja dotyczące przygotowania leku do stosowania <i usuwania jego pozostałości>**

Brak szczególnych wymagań.

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

Orion Corporation  
Orionintie I  
02200 Espoo  
Finlandia

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

R/3165  
R/3166

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

03 grudnia 1999

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

2008 -11- 05

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15