

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Buprenorphine Alkaloid 8 mg, tabletki podjęzykowe

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 8 mg buprenorfiny (w postaci chlorowodoru buprenorfiny).
Substancja pomocnicza: każda tabletkę zawiera 28,43 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę podjęzykowa.

Biała, okrągła, dwustronnie wypukła tabletkę niepowlekana z liczbą „8” wytłoczoną na jednej stronie i symbolem „→” wytłoczonym na drugiej stronie.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od opioidów w ramach kompleksowych programów leczniczych obejmujących pomoc lekarską, społeczną i psychologiczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 15 lat, którzy wyrazili zgodę na leczenie uzależnienia.

Lekarz planujący leczenie buprenorfiną powinien pamiętać o częściowo agonistycznym działaniu buprenorfiny i możliwości wywołania objawów abstynencyjnych u pacjentów uzależnionych od opioidów.

Przed rozpoczęciem leczenia należy uwzględnić rodzaj uzależnienia opioidowego (uzależnienie od długo- lub krótkodziałającego opioidu), okresu od ostatniego przyjęcia opioidów i stopnia uzależnienia.

Początkową fazę leczenia buprenorfiną należy rozpocząć w przypadku ewidentnych, jednoznacznych objawów abstynencyjnych, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów abstynencyjnych pod wpływem leczenia.

Preparat podaje się podjęzykowo. Lekarz musi poinformować pacjenta, że podanie podjęzykowe jest jedyną skuteczną i dobrze tolerowaną drogą podania produktu leczniczego. Tabletkę należy trzymać pod językiem do całkowitego rozpuszczenia, co z reguły następuje po 5-10 minutach.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonanie wyjściowych prób wątrobowych i udokumentowanie stanu wirusowego zapalenia wątroby. W przypadku pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby,

stosujących inne leki (patrz punkt 4.5) i (lub) z zaburzeniem czynności wątroby istnieje ryzyko zaostrenia uszkodzenia wątroby. Zaleca się regularne monitorowanie czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Indukcja leczenia

Dawka początkowa: 0,8-4 mg raz na dobę.

- Pacjenci z uzależnieniem opioidowym, którzy nie odstawili narkotyku: jedna dawka buprenorfiny (jedna lub więcej tabletek) podjęzykowo co najmniej 6 godzin po ostatnim przyjęciu opioidu (narkotyku) lub po wystąpieniu pierwszych objawów abstynencyjnych.
- Pacjenci leczeni metadonem: przed rozpoczęciem leczenia buprenorfiną lekarz powinien zmniejszyć dawkę metadonu do maksymalnie 30 mg na dobę. U pacjentów uzależnionych od metadonu buprenorfina może wywoływać objawy abstynencyjne.

Dostosowanie dawki i dawka podtrzymująca

Dawkę buprenorfiny należy zwiększać stopniowo w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekraczać 24 mg. Dawkę dostosowuje się w zależności od stanu klinicznego i psychologicznego pacjenta.

Buprenorfinę należy wydawać pacjentowi codziennie, szczególnie na początku leczenia. Dopiero po wyrównaniu stanu pacjenta można wydać zapas tabletek na kilka dni leczenia (maksymalnie na 7 dni leczenia lub zgodnie z obowiązującymi przepisami).

Zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia

Po osiągnięciu zadowalającego wyrównania stanu pacjenta można stopniowo zmniejszać dawkę buprenorfiny do osiągnięcia mniejszej dawki podtrzymującej; w niektórych, uzasadnionych przypadkach można przerwać stosowanie buprenorfiny. Dzięki dostępności tabletek podjęzykowych o różnej zawartości buprenorfiny (0,4 mg, 2 mg i 8 mg) można dobierać stopniowo malejące dawki. Po zakończeniu leczenia buprenorfiną należy monitorować stan pacjentów z powodu ryzyka nawrotu uzależnienia.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Nie jest znany wpływ zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę buprenorfiny. Ponieważ buprenorfina jest intensywnie metabolizowana, można wnioskować, że stężenie leku w osoczu jest większe u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania buprenorfiny u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się ostrożne stosowanie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} <30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na buprenorfinę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych
- Dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat
- Ciężka niewydolność oddechowa
- Ciężka niewydolność wątroby
- Ostry alkoholizm i majaczenie alkoholowe (*delirium tremens*)
- Karmienie piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na brak danych zaleca się ostrożne stosowanie buprenorfiny u młodzieży w wieku 15-18 lat.

Ostrzeżenia

Buprenorfina jest przeznaczona wyłącznie do leczenia uzależnienia opioidowego. Zaleca się, by leczenie przepisywał lekarz, który zapewnia wszechstronne leczenie osób uzależnionych.

- Należy pamiętać o ryzyku nadużywania lub stosowania preparatu niezgodnie z przeznaczeniem (np. drogą dożylną), szczególnie na początku leczenia.
- Nielegalne rozprowadzanie: nielegalne rozprowadzanie oznacza wprowadzenie buprenorfiny do stosowania podjęzykowego do nielegalnego obrotu przez pacjentów lub osoby, które wykradną produkt leczniczy od innych pacjentów lub z apteki. Nielegalne rozprowadzanie może zwiększać liczbę osób uzależnionych stosujących podjęzykowe preparaty buprenorfiny jako główny preparat powodujący uzależnienie, ryzyko przedawkowania, rozsiew krwio pochodnych zakażeń wirusowych, depresji oddechowej i uszkodzenia wątroby.
- Wywołanie objawów abstynencyjnych: lekarz rozpoczynający terapię podjęzykowym preparatem buprenorfiny musi pamiętać o częściowych właściwościach agonistycznych buprenorfiny i ryzyku wywołania objawów abstynencyjnych u pacjentów z uzależnieniem opioidowym, szczególnie w przypadku podania po mniej niż 6 godzinach od podania ostatniej dawki heroiny lub innego krótkodziałającego opioidu bądź mniej niż 24 godzinach od ostatniej dawki metadonu. Również nieprawidłowe dawkowanie może wywoływać objawy abstynencyjne. Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (np. przedawkowanie lub rezygnacja z leczenia) jest większe, gdy dawki podjęzykowe buprenorfiny są zbyt małe, a pacjent sam stosuje leczenie objawowe opioidami, alkoholem lub innymi lekami o działaniu uspokajającym i nasennym, zwłaszcza benzodiazepinami.
- Uzależnienie: buprenorfina jest częściowym agonistą receptorów opioidowych μ i długotrwałe stosowanie wywołuje uzależnienie typu opioidowego, a przerwanie leczenia może wywoływać, niekiedy opóźnione, objawy abstynencyjne.
- Depresja oddechowa: opisywano przypadki zgonów wskutek depresji oddechowej, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5) lub stosowania buprenorfiny niezgodnie z zaleceniami.
- Zapalenie wątroby, inne choroby wątroby: w badaniach klinicznych i raportach po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki ostrego uszkodzenia wątroby u pacjentów uzależnionych od opioidów. Objawy mogą być mieć bardzo różne nasilenie — od przemijającej, bezobjawowej zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych do niewydolności wątroby. W wielu przypadkach czynnikiem etiologicznym lub sprzyjającym było wcześniejsze zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zapalenie wątroby typu B lub typu C, skojarzone stosowanie leków o możliwym działaniu hepatotoksycznym (kwas acetylosalicylowy, amiodaron, inhibitory proteazy, izoniazyd) oraz kontynuowanie dożylnego stosowania narkotyków. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia buprenorfiną podjęzykowo należy uwzględnić wspomniane czynniki sprzyjające uszkodzeniu wątroby. W przypadku podejrzenia choroby wątroby o nieznaną etiologię konieczna jest dalsza diagnostyka. Jeśli podejrzewa się, że martwica wątroby lub żółtaczką jest wywołana przez buprenorfinę, lek należy odstawić jak najszybciej, gdy tylko pozwoli na to stan pacjenta. U wszystkich pacjentów należy regularnie wykonywać próby wątrobowe.
- Dawkę należy dostosowywać ostrożnie u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP3A4, które mogą zwiększać stężenie buprenorfiny w osoczu (patrz punkt 4.5). W tej grupie pacjentów można stosować mniejsze dawki.
- Produkt leczniczy może wywoływać senność, szczególnie w przypadku skojarzonego stosowania innych leków o działaniu ośrodkowym, np. alkoholu, leków przeciwlękowych, uspokajających i nasennych (patrz punkt 4.5).
- Produkt leczniczy może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne.

- Należy poinformować sportowców, że produkt leczniczy może powodować dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Stosowanie u dzieci

Ze względu na brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 15 lat, nie należy stosować buprenorfiny w tej grupie wiekowej.

Środki ostrożności

Preparat należy stosować ostrożnie u pacjentów z następującymi rozpoznaniem:

- astma oskrzelowa lub niewydolność oddechowa (opisywano przypadki depresji oddechowej u pacjentów stosujących buprenorfinę),
- niewydolność nerek (20% podanej dawki jest wydalone przez nerki, a zatem eliminacja z moczem może przebiegać wolniej w przypadku niewydolności nerek),
- niewydolność wątroby (mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu wątrobowego buprenorfiny),
- podobnie jak w przypadku innych opioidów należy zachować ostrożność podczas stosowania buprenorfiny u pacjentów z urazem głowy, zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym, niedociśnieniem tętniczym, rozrostem gruczołu krokowego lub zwężeniem cewki moczowej.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadkimi chorobami dziedzicznymi — nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy i galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania buprenorfiny i napojów alkoholowych oraz leków zawierających alkohol, ponieważ alkohol nasila działanie uspokajające buprenorfiny (patrz punkt 4.7).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania buprenorfiny w skojarzeniu z następującymi produktami leczniczymi:

- Benzodiazepiny: jednoczesne stosowanie może nasilać depresję oddychania pochodzenia ośrodkowego i ryzyko zgonu, a zatem należy indywidualnie dostosować dawkę i skrupulatnie kontrolować stan pacjenta. Należy również uwzględnić ryzyko uzależnienia (patrz punkt 4.4).
- Inne środki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego: inne pochodne opioidowe (np. metadon, leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe), niektóre leki przeciwdepresyjne, antagoniści receptora H1 o działaniu uspokajającym, barbiturany, leki przeciwlękowe inne niż benzodiazepiny, neuroleptyki, klonidyna i inne związki pokrewne w skojarzeniu z buprenorfiną mogą nasilać depresję ośrodkowego układu nerwowego.
- Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO): istnieje ryzyko nasilenia działania opioidów, na co wskazują doświadczenia z morfiną.
- Jak dotąd nie obserwowano istotnych interakcji z kokainą, która jest substancją najczęściej stosowaną z opioidami przez pacjentów z uzależnieniem mieszanym.

Opisywano podejrzenie interakcji buprenorfiny we wstrzyknięciach i fenpropionem prowadzącej do płamicy.

Badanie interakcji między buprenorfiną a ketokonazolem (silnym inhibitorem CYP3A4) wykazało zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{max}) o ok. 70% i pola pod krzywą zmian stężenia leku we krwi (AUC) o ok. 50% dla buprenorfiny i, w mniejszym stopniu, norbuprenorfiny. Na początku leczenia ketokonazolem należy zmniejszyć o połowę dawkę buprenorfiny i uważnie kontrolować stan pacjentów.

Wprawdzie nie są dostępne dane z badań klinicznych, jednak ekspozycja na buprenorfinę i norbuprenorfinę może się również zwiększyć w przypadku stosowania innych inhibitorów CYP3A4 (np. gestodenu, troleandromycyny lub inhibitorów proteazy wirusa HIV — rytonawiru, indynawiru lub sakwinawiru). Dlatego na początku leczenia skojarzonego należy rozważyć analogiczne zmniejszenie dawki.

Nie prowadzono badań interakcji buprenorfiny z induktorami CYP3A4, dlatego zaleca się monitorowanie pacjentów otrzymujących buprenorfinę w skojarzeniu z induktorami CYP3A4 (np. fenobarbitalem, karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną). Stosowanie tych leków może przyspieszać metabolizm buprenorfiny, dlatego dawkę buprenorfiny należy odpowiednio zwiększyć, jeśli pacjenci zgłaszają mniejszą skuteczność buprenorfiny lub wystąpią objawy głodu narkotycznego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Aktualnie brak jest wystarczających danych dotyczących ewentualnego ryzyka wad rozwojowych i działania toksycznego na płód w przypadku podawania buprenorfiny kobietom w ciąży. Podawanie dużych dawek buprenorfiny kobietom w ostatnim okresie ciąży (również przez krótki okres) może powodować depresję oddechową u noworodków. Przewlekłe stosowanie buprenorfiny w ostatnim trymestrze ciąży może wywoływać zespół abstynencyjny u noworodków. Nie należy podawać buprenorfiny kobietom w ciąży, chyba że stan kliniczny matki wymaga leczenia buprenorfiną, a potencjalne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach stwierdzono, że buprenorfina może hamować laktację lub wytwarzanie mleka. Ponieważ buprenorfina przenika do mleka matki, karmienie piersią podczas leczenia jest przeciwwskazane.

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

Buprenorfina może powodować senność, szczególnie w przypadku skojarzonego stosowania z alkoholem lub lekami powodującymi depresję ośrodkowego układu nerwowego, dlatego należy pouczyć pacjentów, by nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Wystąpienie działań niepożądanych wiąże się z indywidualną tolerancją pacjenta, która jest wyższa u osób uzależnionych od narkotyków niż w populacji ogólnej.

W ocenie działań niepożądanych stosuje się następujące kategorie częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy (Quinckego), skurcz oskrzeli
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, drażliwość
	Niezbyt często	Omamy

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bezsenność
	Często	Zawroty głowy, senność, ból głowy
Zaburzenia oka	Często	Łzawienie
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia EKG (wydłużenie odstępu QT)
Zaburzenia naczyniowe	Często	Omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Wodnista wydzielina z nosa
	Niezbyt często	Depresja oddechowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Martwica wątroby, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Pocenie się
Zaburzenia ogólne	Bardzo często	Astenia, zespół abstynencyjny
	Często	Bóle pleców, dreszcze

Po podaniu dożylnym niezgodnym z zaleceniami opisywano odczyny miejscowe (w tym przypadki reakcji septycznej) i zapalenie wątroby o potencjalnie ciężkim przebiegu (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy stosować leczenie wspomagające i uważnie kontrolować stan pacjenta, w tym parametry kardiologiczne i oddechowe. Do najważniejszych objawów wymagających leczenia należy depresja oddechowa, która może doprowadzić do zatrzymania oddechu i zgonu. Jeśli pacjent wymiotuje, należy zapobiec aspiracji treści pokarmowej.

Leczenie. Należy stosować leczenie objawowe depresji oddechowej zgodnie ze standardowym postępowaniem w intensywnej terapii. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych i, w razie konieczności, zastosować oddech wspomagany lub kontrolowany. Należy przenieść pacjenta na oddział, w którym dostępne jest pełne wyposażenie do resuscytacji. Zaleca się stosowanie antagonistów receptorów opioidowych (np. naloksonu), mimo mniejszej skuteczności w znoszeniu objawów depresji oddechowej po podaniu buprenorfiny niż po podaniu pełnych agonistów receptorów opioidowych.

Przy ustalaniu długości trwania leczenia niezbędnego do odwrócenia efektów przedawkowania należy wziąć pod uwagę długi czas działania buprenorfiny.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów, kod ATC: N07 BC01.

Buprenorfina wiąże się z receptorami opioidowymi μ (μ) i κ (kappa) w mózgu. Skuteczność preparatu w leczeniu uzależnienia opioidowego wynika z powoli odwracalnego wiązania z receptorami μ , które po dłuższym czasie może zmniejszać głód narkotyczny u uzależnionych pacjentów.

W badaniach klinicznych oceniających właściwości farmakologiczne u osób z uzależnieniem opioidowym wykazano efekt „sufitowy” (brak dodatkowej poprawy mimo zwiększenia dawki)

buprenorfiny w zakresie szeregu parametrów, np. pozytywnego nastroju, „dobrego wpływu leczenia” i depresji oddechowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym buprenorfina ulega efektowi pierwszego przejścia wskutek N-dealkilacji i wiązania z resztami glukuronianowymi w jelicie cienkim, dlatego stosowanie doustne jest niewłaściwe.

Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 90 minutach od podania podjęzykowego, a zależność pomiędzy dawką a stężeniem maksymalnym jest liniowa dla dawek 2-16 mg.

Dystrybucja

Po zakończeniu wchłaniania następuje szybka faza dystrybucji buprenorfiny. Okres półtrwania wynosi 2-5 godzin.

Metabolizm i wydalanie

Buprenorfina podlega przemianom tlenowym: 14-N-dealkilacji do N-dealkilobuprenorfiny (norbuprenorfina) przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P-450 i sprzęganiu z kwasem glukuronowym związku macierzystego i dealikilowanego metabolitu. Norbuprenorfina jest agonistą receptora μ o słabej aktywności wewnętrznej.

Przebieg eliminacji buprenorfiny ma postać rozkładu dwu- lub trójwykładniczego z długą końcową fazą eliminacji (20-25 godzin). Związane jest to częściowo z wchłanianiem zwrotnym buprenorfiny w jelicie po hydrolizie koniugowanej pochodnej, a częściowo z silną lipofilnością cząsteczki.

Buprenorfina jest wydalana głównie z żółcią i kałem w postaci metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym (80%), a pozostała część jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania ostrej toksyczności prowadzono na myszach i szczurach po podaniu doustnym i pozajelitowym buprenorfiny. Mediany dawki śmiertelnej (LD_{50}) wynosiły 26, 94 i 261 mg/kg mc. u myszy oraz 35, 243 i 600 mg/kg mc. u szczurów odpowiednio dla dożylniej, śródtrzewnej i doustnej drogi podania.

Po ciągłym podawaniu podskórnym przez miesiąc u psów rasy beagle, podawaniu doustnym przez miesiąc u makaków i podawaniu domięśniowym przez 6 miesięcy u szczurów i pawianów stwierdzono bardzo małą toksyczność tkankową i biochemiczną.

W badaniach działania teratogennego na szczurach i królikach nie wykazano działania embriotoksycznego lub teratogennego ani istotnego wpływu buprenorfiny na czas zakończenia karmienia pokarmem naturalnym. U szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani funkcje rozrodcze, jednak po podaniu największej dawki domięśniowej (5 mg/kg mc./dobę) obserwowano niekorzystny wpływ na przebieg porodu i wysoką śmiertelność noworodków.

W badaniach na szczurach i królikach wykazano działania toksyczne na płód, w tym poronienia po implantacji zarodka. Poza tym podawanie dużych doustnych dawek samicom w ciąży i w okresie laktacji wiązało się z nieznacznym opóźnieniem w rozwoju neurologicznym noworodków szczurzych (powierzchnowy odruch postawy i położenia oraz reakcja na nagłe bodźce („odruch przestraszenia”).

U psów po 52 tygodniach stosowania doustnej dawki 75 mg/kg mc./dobę obserwowano zmiany rozrostowe w obrębie dróg żółciowych o nasileniu od minimalnego do umiarkowanego oraz włóknienie okołożółciowe.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Mannitol
Skrobia kukurydziana
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu cytrynian
Powidon K30
Magnezu stearynian
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe Aluminium/PVC w tekturowym pudełku
Opakowania zawierają po 7 lub 28 tabletek podjęzykowych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4,
1231 Ljubljana - Črnuče
Słowenia
Tel.: 01 - 300 42 90
Faks: 01 - 300 42 91
E-mail: info@alkaloid.si

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

05/2011