

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2016-01-25
SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bunorfin 2 mg tabletki podjęzykowe

Bunorfin 8 mg tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2 mg tabletki podjęzykowe:

Każda tabletki podjęzykowa zawiera buprenorfiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2 mg buprenorfiny.

8 mg tabletki podjęzykowe:

Każda tabletki podjęzykowa zawiera buprenorfiny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 8 mg buprenorfiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

2 mg tabletki podjęzykowe: Laktoza 48 mg.

8 mg tabletki podjęzykowe: Laktoza 191 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowe

Wygląd:

2 mg tabletki: Owalne, obustronnie wypukłe, białe tabletki z "2" wytłoczoną na jednej stronie.

8 mg tabletki: Owalne, obustronnie wypukłe, białe tabletki z "8" wytłoczoną na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie substytucyjne uzależnienia od narkotyków opioidowych, obejmujące leczenie farmakologiczne, społeczne i psychologiczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli:

Leczenie lekiem Bunorfin w tabletkach podjęzykowych jest przeznaczone dla osób dorosłych, które wyraziły zgodę na leczenie uzależnienia od opioidów.

Leczenie musi odbywać się pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zależności/uzależnienia od opioidów.

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną lekarz musi wiedzieć, że substancja ta jest częściowym agonistą receptorów opioidowych. Buprenorfina wiąże się z receptorami opioidowymi μ i κ i może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego u pacjentów uzależnionych od opioidów.

Początkowa terapia:

Początkowa dawka wynosi od 0,8 do 4 mg raz na dobę.

W przypadku, gdy wymagana jest dawka początkowa poniżej 2 mg, należy zastosować inny lek zawierający buprenorfinę w postaci tabletek podjęzykowych, ponieważ lek Bunorfin dostępny jest tylko w dawkach 2 mg i 8 mg.

Pacjentom uzależnionym od opioidów, którzy nie zaprzestali ich przyjmowania: pierwszą dawkę leku Bunorfin w postaci tabletek podjęzykowych należy podać podjęzykowo co najmniej 6 godzin po ostatnim zażyciu opioidu, bądź po wystąpieniu pierwszych objawów odstawiennych.

Pacjentom przyjmującym metadon: przed rozpoczęciem leczenia lekiem Bunorfin, należy zmniejszyć dawkę metadonu do maksymalnie 30 mg/dobę. Bunorfin może przyspieszać wystąpienie zespołu abstynencyjnego u pacjentów leczonych metadonem.

Dostosowanie dawki i dawka podtrzymująca:

Dawkę leku Bunorfin należy zwiększać stopniowo, dostosowując ją do działania klinicznego u pacjenta. Dawka 16 mg na dobę jest zazwyczaj dawką wystarczającą. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 24 mg.

Buprenorfinę, szczególnie na początku leczenia, zaleca się wydawać pacjentowi codziennie. Dopiero po wyrównaniu stanu pacjenta, pacjenci godni zaufania mogą otrzymać zapas tabletek wystarczający na kilka dni leczenia. Należy ponadto przestrzegać lokalnych wytycznych co do wydawania leku.

Zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia:

Po osiągnięciu zadowalającego okresu stabilizacji można zmniejszać stopniowo dawkę do poziomu dawki podtrzymującej.

Jeżeli lekarz uzna to za odpowiednie, można przerwać kurację. Dostępność tabletek podjęzykowych w dawkach 2 mg i 8 mg ułatwia zmniejszenie dawki. W przypadku konieczności wolniejszego i stopniowego zmniejszania dawki, należy zastosować inny lek zawierający buprenorfinę w mniejszych dawkach w postaci tabletek podjęzykowych. Po zakończeniu leczenia buprenorfiną pacjentów należy monitorować ze względu na ryzyko nawrotu uzależnienia.

Osoby w podeszłym wieku:

Te same dawki jak dorośli.

Dzieci (w wieku poniżej 18 lat):

Bunorfin nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak wystarczających doświadczeń w ich leczeniu.

Dalsze informacje, patrz: krajowe wytyczne dotyczące leczenia buprenorfiną.

Sposób podawania:

Lek Bunorfin stosuje się podjęzykowo. Lekarz musi poinformować pacjenta, że podanie podjęzykowe jest jedyną skuteczną i bezpieczną drogą podania tego leku. Tabletkę podjęzykową należy trzymać pod językiem aż do całkowitego rozpuszczenia, co z reguły następuje po 5-10 minutach.

Nie należy połykać, gryźć lub żuć tabletki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność oddechowa.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ostre upojenie alkoholowe lub *delirium tremens*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Bunorfin w postaci tabletek podjęzykowych jest przeznaczony wyłącznie do leczenia uzależnienia od narkotyków opioidowych. Należy przestrzegać krajowych wytycznych dotyczących jego wydawania. Przerwanie leczenia może spowodować wystąpienie zespołu abstynencyjnego, którego objawy mogą pojawić się z opóźnieniem.

Lekarz powinien brać pod uwagę ryzyko nadużycia lub niewłaściwego użycia (np. dożylnie stosowanie), szczególnie na początku leczenia.

Odwrócenie zastosowania:

Odwrócenie zastosowania odnosi się do wprowadzenia leku Bunorfin nielegalnie do obrotu przez pacjentów lub osoby, które uzyskują produkt leczniczy okradając pacjentów lub apteki. To odwrócenie zastosowania może prowadzić do nowego uzależnienia, w którym Bunorfin jest głównym narkotykiem, wraz z ryzykiem przedawkowania, szerzenia chorób wirusowych przenoszonych przez krew, depresji oddechowej i uszkodzenia wątroby.

Objawy z odstawienia:

Rozpoczynając leczenie buprenorfiną, lekarz musi zdawać sobie sprawę z częściowego agonizmu profilu buprenorfiny i, że może ona wywołać objawy z odstawienia u pacjentów uzależnionych od opioidów, zwłaszcza gdy jest podawana wcześniej niż 6 godzin po ostatniej dawce heroiny lub innego krótko działającego opioidu, lub gdy jest podawana wcześniej niż 24 godziny po ostatniej dawce metadonu. Odwrotnie, objawy z odstawienia mogą też być związane z dawkowaniem suboptymalnym.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w grupie młodzieży w wieku 15-18 lat, Bunorfin nie jest zalecany do stosowania w tej grupie wiekowej.

Depresja oddechowa:

Istnieją doniesienia o przypadkach zgonów związanych z depresją ośrodka oddechowego, szczególnie w przypadku skojarzonego stosowania z benzodiazepinami (patrz punkt 4.5), lub w razie stosowania buprenorfiny niezgodnie z przeznaczeniem.

Zapalenie wątroby, zaburzenia wątrobowe:

Po niezgodnym z przeznaczeniem zastosowaniu leku (szczególnie po podaniu dożylnym) stwierdzono przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby. Były one obserwowane głównie po podaniu dużych dawek i spowodowane prawdopodobnie toksycznym działaniem na mitochondria.

Istniejące wcześniej lub nabyte uszkodzenia mitochondriów (choroby genetyczne, zakażenia wirusowe, zwłaszcza przewlekłe zapalenie wątroby typu C, nadużywanie alkoholu, anoreksja, stosowanie związków uszkadzających mitochondria jak kwas acetylosalicylowy, izoniazyd, walproinian, amiodaron, analogi nukleotydów stosowanych w leczeniu zakażeń retrowirusowych itp.) mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka uszkodzenia wątroby.

Należy brać pod uwagę wyżej wymienione czynniki ryzyka przed przepisaniem leku Bunorfin oraz w czasie kontrolowania leczenia.

W przypadku podejrzenia uszkodzenia wątroby, należy wykonać badania w celu oceny biologicznej oraz określenia przyczyny.

W zależności od wyników można, zachowując ostrożność, przerwać podawanie preparatu tak aby zapobiec wystąpieniu objawów z odstawienia i w celu zapobiegania powrotowi do uzależnienia.

Jeżeli leczenie jest kontynuowane należy ściśle kontrolować czynność wątroby. Stwierdzono ciężkie przypadki uszkodzenia wątroby również przy nieodpowiednim użyciu, szczególnie w wyniku dożylnego podania. Te uszkodzenia wątroby obserwowano głównie podczas stosowania dużych dawek. Mogą być nasilone przez zakażenia wirusowe, a zwłaszcza przewlekłe zapalenie wątroby typu C, nadużywanie alkoholu, anoreksję, oraz równoczesne przyjmowanie innych leków mogących uszkodzić wątrobę.

Buprenorfina podawana pacjentom uzależnionym od opioidów może spowodować wystąpienie objawów z odstawienia, jeżeli zostanie podana wcześniej niż 6 godzin po ostatnim zażyciu opioidów (patrz punkt 4.2).

Podobnie jak w przypadku innych opioidów, stosując buprenorfinę należy zachować ostrożność u pacjentów z:

- urazami głowy i zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym,
- niedociśnieniem tętniczym,
- z rozrostem gruczołu krokowego i zwężeniem cewki moczowej.

Buprenorfina jako opioid może tłumić ból towarzyszący chorobom.

Buprenorfina może powodować senność, którą mogą nasilić równocześnie przyjmowane inne związki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak: alkohol, leki uspokajające i nasenne (patrz punkt 4.5).

Może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

Badania na zwierzętach, oraz doświadczenia kliniczne wykazały, że buprenorfina może powodować uzależnienie.

Z tego powodu ważne jest ściśle przestrzeganie wskazań do rozpoczęcia terapii, dostosowywanie dawki i kontrolowanie pacjenta (patrz punkt 4.2).

Środki ostrożności

Lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z:

Astmą lub niewydolnością oddechową (istnieją doniesienia o przypadkach depresji oddechowej po zastosowaniu buprenorfiny).

Niewydolnością nerek (30% podanej dawki leku jest wydalana przez nerki; w przypadku niewydolności nerek wydalanie może ulec wydłużeniu).

Niewydolnością wątroby (wątrobowy metabolizm buprenorfiny może być zmieniony).

Inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.5) mogą zwiększać stężenie buprenorfiny. U pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami CYP3A4, zaleca się starannie dobierać dawkę leku Bunorfin, ponieważ mniejsza dawka leku może być wystarczająca dla tych pacjentów.

Bunorfin w postaci tabletek podjęzykowych zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Nie zaleca się jednoczesnego podawania:

Alkohol:

Alkohol nasila działanie uspokajające buprenorfiny, co może być niebezpieczne podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Bunorfin nie powinien być stosowany z napojami alkoholowymi lub z lekami zawierającymi alkohol.

Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego podawania:

Benzodiazepin:

To skojarzenie może doprowadzić do zgonu w wyniku zahamowania czynności oddechowej pochodzenia ośrodkowego. Z tego względu należy ustalić dawki leków indywidualnie, a pacjent powinien być dokładnie kontrolowany. Należy brać pod uwagę także możliwość nadużywania leku przez pacjenta (patrz punkt 4.4).

Inne leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego:

Inne pochodne opioidowe (leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe (takie jak morfina, dekstropropoksyfen, kodeina, dekstrometorfan i noskapina)), niektóre leki przeciwydepresyjne, antagoniści receptora H_1 o działaniu uspokajającym, barbiturany, anksjolityki inne niż benzodiazepiny, neuroleptyki, klonidyna i inne związki pokrewne.

Te połączenia mogą zwiększać depresję ośrodkowego układu nerwowego i mogą ograniczyć zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

MAO-inhibitory (inhibitory monoaminooksydazy):

Występuje prawdopodobieństwo nasilenia działania opioidów na co wskazują doświadczenia z morfiną.

Interakcje farmakokinetyczne

Inhibitory CYP3A4:

Badania interakcji między buprenorfiną, a ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) udowodniły, że C_{max} i AUC zwiększają się (odpowiednio o około 70% i 50%) dla buprenorfiny i w mniejszym stopniu dla norbuprenorfiny.

Pacjenci przyjmujący lek Bunorfin powinni być dokładnie kontrolowani, gdyż mogą oni wymagać zmniejszenia dawki, jeżeli stosuje się równocześnie silne inhibitory CYP3A4 (na przykład inhibitory proteazy jak rytonawir, nelfinawir bądź indynawir lub azolowe leki przeciwgrzybiczne, takie jak ketokonazol lub itraconazol).

Induktory CYP3A4:

Interakcje buprenorfiny z induktorami CYP3A4 nie były badane. Z tego powodu wskazane jest ściśle kontrolowanie pacjentów otrzymujących lek Bunorfin jeżeli przyjmują oni równocześnie induktory enzymatyczne (np. fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna).

Wpływ buprenorfiny na inne produkty lecznicze

Udowodniono w badaniach *in vitro*, że buprenorfina jest inhibitorem CYP2D6 i CYP3A4. Ryzyko inhibicji podczas stosowania dawek terapeutycznych wydaje się niewielkie, ale nie może być wykluczone. Gdy buprenorfina (szczególnie w dużych dawkach) jest podawana w skojarzeniu z lekami będącymi substratami CYP2D6 lub CY3A4 stężenie tych leków we krwi może się zwiększyć i mogą się pojawić działania niepożądane. Buprenorfina w badaniach *in vitro* nie jest inhibitorem CYP2C19. Wpływ na inne enzymy, które metabolizują produkty lecznicze nie został zbadany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania leku Bunorfin u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Podczas ostatnich 3 miesięcy ciąży, ciągłe stosowanie buprenorfiny niezależnie od dawek, może doprowadzić do powstania zespołu abstynencyjnego u noworodków. Z tego powodu buprenorfina nie powinna być stosowana podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Pod koniec ciąży, jeżeli duże dawki muszą być podawane od czasu do czasu, lub w przypadku konieczności ciągłego stosowania, należy monitorować noworodki w celu zmniejszenia ryzyka depresji oddechowej lub objawów odstawiennych.

Karmienie piersią

U szczurów buprenorfina przenika do mleka matki. W dużych dawkach buprenorfina może hamować wydzielanie mleka. Z tego powodu, buprenorfina nie powinna być stosowana w okresie karmienia piersią u kobiet mających problem z uzależnieniem od opioidów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przed osiągnięciem równowagi i tolerancji na opioidy, Bunorfin może wywierać znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Bunorfin może powodować senność, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego. Z tego powodu zalecana jest ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

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

Grupa układowo - narządowa	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zaburzenia układu immunologicznego		Obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny.
Zaburzenia psychiczne		Omamy.
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, omdlenia, zawroty głowy.	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Depresja oddechowa*, skurcz oskrzeli.
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, nudności, wymioty.	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Martwica wątroby, zapalenie wątroby**.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zatrzymanie moczu.
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie ortostatyczne.	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bezsennaś, senność, osłabienie, potliwość.	

* patrz punkt 4.4 i 4.5.

** patrz punkt 4.4.

U pacjentów w znacznym stopniu uzależnionych od narkotyków, początkowe dawki buprenorfiny mogą powodować objawy odstawienne, podobne do występujących po podaniu naloksonu.

W przypadku niewłaściwego stosowania dożylnego, opisywano miejscowe reakcje, czasem septyczne i przypadki potencjalnie ciężkiego ostrego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Po zastosowaniu buprenorfiny obserwowano samoistne poronienia. Nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowego, ponieważ w powyższych przypadkach zwykle były stosowane inne leki lub występowały inne czynniki ryzyka samoistnego poronienia (patrz punkt 4.6).

U noworodków, których matki otrzymywały buprenorfinę w czasie ciąży, obserwowano zespół abstynencyjny. Zespół może mieć łagodniejszy i dłuższy przebieg niż obserwowany po podaniu krótko działających całkowitych opioidowych agonistów receptorów μ . Obraz zespołu może być różny w zależności od historii stosowania narkotyków przez matkę (patrz punkt 4.6).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301,
Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można też zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Buprenorfina wydaje się mieć szeroki zakres bezpieczeństwa, ze względu na właściwości częściowego agonisty receptorów opioidowych.

W razie przedawkowania, należy wdrożyć ogólne środki wspomagające, w tym ściśle monitorowanie czynności oddechowej i serca pacjenta. Do najważniejszych objawów wymagających leczenia należy depresja oddechowa, która może doprowadzić do zatrzymania oddechu i zgonu. Jeśli pacjent wymiotuje, należy zachować ostrożność, aby zapobiec zachłyśnięciu się wymiocinami.

Leczenie: Należy wdrożyć leczenie objawowe depresji oddechowej oraz standardowe postępowanie w warunkach intensywnej terapii. Należy zapewnić drożność dróg oddechowych i w razie konieczności, zastosować wentylację wspomaganą lub kontrolowaną. Pacjenta należy przenieść na oddział, w którym dostępne są pełne możliwości do resuscytacji. Wskazane jest podanie antagonistów opioidowych (np. naloksonu), pomimo niewielkiego wpływu, który mogą mieć na odwrócenie objawów ze strony układu oddechowego wywołanych przez buprenorfina ze względu na silne wiązanie buprenorfiny z receptorami morfiny.

Zalecana dawka naloksonu w tych przypadkach to 2 do 8 mg, powtarzana z odpowiednią częstością.

Podczas stosowania antagonistów opioidowych (np. naloksonu), należy wziąć pod uwagę długi czas działania buprenorfiny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki stosowane w leczeniu uzależnienia od opioidów, kod ATC: N07BC01.

Buprenorfina jest częściowym opioidowym agonistą/antagonistą, wiążącym się z receptorami μ - i κ - w mózgu. Jej aktywność w podtrzymującym leczeniu uzależnienia od opioidów jest przypisywana wolno odwracalnemu wiązaniu z receptorami μ -, co w dłuższym okresie, zmniejsza potrzebę przyjmowania narkotyków przez uzależnionych pacjentów.

Buprenorfina ma szeroki zakres bezpieczeństwa ze względu na właściwości częściowego agonisty /antagonisty, co ogranicza jej depresyjny wpływ na czynność serca i układu oddechowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Buprenorfina, po podaniu doustnym, podlega metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę z N-dealkilacją i sprzężaniem z kwasem glukuronowym w jelicie cienkim. Dlatego, podawanie tego produktu leczniczego drogą doustną, jest niewłaściwe.

Maksymalne stężenie w osoczu osiągalne jest po 90 minutach po podaniu podjęzykowym, a zależność między stężeniem maksymalnym, a dawką jest liniowa w zakresie od 2 mg do 16 mg.

Dystrybucja

Po wchłonięciu buprenorfiny następuje szybka faza dystrybucji (okres półtrwania dystrybucji wynosi od 2 do 5 godzin).

Metabolizm

Buprenorfina metabolizowana jest przez 14-N-dealkilację i sprzężanie z kwasem glukuronowym cząsteczki macierzystej oraz dealkilowanego metabolitu.

N-dezalkilobuprenorfina jest agonistą receptora μ o słabej aktywności wewnętrznej. Norbuprenorfina wpływa na ogólny efekt farmakologiczny, aczkolwiek nie wiadomo w jakim stopniu.

Eliminacja

Eliminacja buprenorfiny jest dwu- lub trójwykładnicza o długiej końcowej fazie eliminacji wynoszącej 32 godziny. Związane jest to częściowo z wchłanianiem zwrotnym w jelicie buprenorfiny powstającej w wyniku hydrolizy sprzężonych pochodnych, a częściowo z silnymi lipofilnymi właściwościami cząsteczki.

Buprenorfina głównie wydalana jest z żółcią, a następnie z kałem jako metabolity sprzężone z kwasem glukuronowym (70%), pozostałe 30% jest wydalane z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na szczurach i królikach udowodniły toksyczny wpływ na rozwój płodu, w tym poronienia. Ponadto u szczurów, doustne podawanie matce dużych dawek w czasie ciąży i laktacji w rezultacie powodowało niewielkie opóźnienia w rozwoju niektórych funkcji neurologicznych (powierzchnowy odruch postawy i reakcja na bodziec) u noworodków szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Mannitol (E421)

Skrobia kukurydziana

Kwas cytrynowy, bezwodny (E330)

Sodu cytrynian (E331)

Powidon K 30 (E1201)

Magnezu stearynian (E470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie foliowe (Aluminium/PA/PET/PVC).

Wielkość opakowania:

7 i 28 tabletek podjęzykowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A., Strada Statale 67, Fraz. Granatieri 50018 Scandicci (Firenze), Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17917

Pozwolenie nr 17918

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.02.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2016 -02- 2 2