

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120500
Разрешение №	33156 / 12-04-2016
Оборбение №	/

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Methadone Sopharma 10 mg/ml oral solution  
 Метадон Софарма 10 mg/ml перорален разтвор

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

В 1 ml перорален разтвор се съдържа активно вещество метадонов хидрохлорид (*methadone hydrochloride*) 10 mg.

Помощно вещество: сорбитол.  
 За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Перорален разтвор  
 Бистър, прозрачен разтвор, практически свободен от видими частици, почти безцветен, с много лек жълтеникав оттенък и слаб специфичен аромат.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

- Лечение на опиоидна зависимост:
- при детоксификационни процедури като супресор на абстинентния синдром за облекчаване на страничните физиологични и психологични последствия при преодоляване на наркотичната зависимост;
  - като поддържаща терапия в програмите за преодоляване на хероинови и други (морфинови) зависимости и за предотвратяване на завръщането към употребата на други опиатни медикаменти.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

Дозата метадон, прилагана за детоксификация или поддържащо лечение, се съобразява така, че да овладява абстинентната симптоматика, без да предизвиква потискане на дишането или прекомерно седиране. Въпреки че при детоксификационното лечение метадонът се прилага в намаляващи дози, а поддържащото лечение се изразява в прилагане на относително постоянни заместващи дози за продължителен период, крайната цел и в двата случая е преустановяване на приема. Поддържащите програми трябва да включват пълния набор от медицински и рехабилитационни мероприятия като допълнение към метадоновия прием.

Детоксификационни процедури

Детоксификационното лечение може да започне, когато са налице изразени абстинентни симптоми.



При прекратяване на употребата на опиати или във фазата на детоксификация метадон се назначава първоначално в дози, достатъчни да потиснат абстинентните симптоми.

Стабилизиране (отсъствие на изразени абстинентни симптоми) се постига с дневна доза от 40 до 60 mg, но понякога са необходими и по-високи дози. След стабилизиране на състоянието, в продължение на няколко дни, дозата се намалява постепенно всеки ден или на двудневни интервали докато се постигне състояние, чисто от опиати. При хоспитализирани пациенти дозата може да се намалява с по 20% дневно, но при амбулаторни пациенти се налага по-плавно ѝ редуциране.

#### Поддържащи програми

Дозата е индивидуална, в зависимост от отговора на пациента, поради специфичния фармакокинетичен профил на метадон.

Обикновено за начало на поддържащо лечение на силно зависими пациенти се назначава първоначална доза от 30 mg метадон, последвани при необходимост от още 10 mg в следващите 3-8 часа. Общата доза за първия ден не бива да надвишава 40 mg, освен в случаите, когато е документирано, че такава доза не потиска абстинентната симптоматика при конкретния пациент. Ако пациентът не е приемал опиатни агонисти в близките дни или ако не е силно зависим, може да се назначи половината от гореспоменатата доза. Обичайният индукционен процес е обобщен в следната таблица:

Ден	Време (h)	Доза (mg)	Коментар
1	0	20-30	Препоръчителна начална доза
1	3+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром
1	6+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром
2	0	5, 10 или 20 над предходната обща дневна доза	Намаляващи или увеличаващи корекции въз основа на индивидуалния отговор спрямо общата доза за предходния ден
2	3+	5-10	Персистиращ обективен и субективен абстинентен синдром
3	0	5, 10 или 20 над предходната обща дневна доза	Намаляващи или увеличаващи корекции въз основа на индивидуалния отговор спрямо общата доза за предходния ден
4-10	0	5, 10 или 20 над предходната обща дневна доза	Може да се назначава всеки ден при ежедневна преценка на стабилизирането и необходими корекции на дозата до достигане на предварително определена максимална доза

След препоръчителен период на стабилизиране от четири седмици, започва титриране на дозата до достигане на състояние, при което пациентът не се нуждае от прием на наркотици и изчезнат клиничните признаци на психомоторни функционални ефекти или симптоми на абстинентен синдром. Стабилизиране на поддържащата терапия се постига обикновено при 60-120 mg дневно, но понякога се налагат и по-високи дози. Поддържащите дози се оценяват периодично и се понижават, когато е необходимо. Дозата се определя от клиничната преценка и дългосрочните резултатите при мониториране на серумните нива. Препоръчваната равновесна плазмена концентрация (*steady state*) на 24-ти час е 600-1 200 pmol/l (200-400 ng/ml).



Най-високата препоръчвана доза, която трябва да се използва, рядко е 150 mg/дневно (освен ако националните стандарти не препоръчват друго).

При повишаване на дозата пациентите трябва да се наблюдават за поява на нежелани реакции.

Повишени плазмени нива се достигат до два часа, поради което е важно пациентите да се наблюдават за признаци на предозиране или други сериозни нежелани реакции.

Някои пациенти развиват авто-индукция, което означава, че метадон се метаболизира по-бързо. В тези случаи дозата трябва да се увеличи, за да се поддържа оптимален ефект.

Ако лечението с метадон се прекратява и се планира преминаване на лечение с бупренорфин сублингвално (особено в комбинация с налоксон), дозата на метадон трябва първоначално да се намали до 30 mg/дневно, за да се избегнат симптомите на отнемане, причинени от комбинацията бупренорфин/налоксон.

#### Пациенти с нарушена чернодробна функция

При пациенти с чернодробни нарушения метаболизма на метадон е забавен, поради което дозата метадон трябва да бъде по-ниска от обикновено препоръчваната.

#### Пациенти с нарушена бъбречна функция

При пациенти с бъбречни нарушения интервалът между приемите трябва да бъде удължен минимум до 32 часа, ако гломерулната филтрация е 10-50 ml/min, и минимум до 36 часа при гломерулна филтрация под 10 ml/min. Ако лечението трябва да се прекрати, това трябва да става с постепенно намаляване на дозата.

#### Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст или болни пациенти повторните дози трябва да се прилагат с повишено внимание.

#### Педиатрична популация

Метадон не се препоръчва при деца.

#### Начин на приложение

Метадон перорален разтвор се приема само през устата. Не се прилага парентерално.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Обструктивни белодробни заболявания, респираторна депресия, астматичен пристъп;
- Черепно-мозъчна травма или повишено вътречерепно налягане;
- Едновременно приложение с MAO инхибитори или по-малко от 2 седмици след преустановяване на приемането им;
- Едновременно приложение на други потискащи централната нервна система лекарства;
- Остър алкохолизъм;
- Удължен QT-интервал, включително вроден синдром на удължен QT-интервал (вж. точка 4.4);
- Едновременно приложение на налтрексон;
- Деца и подрастващи под 18-годишна възраст.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

- Симптомите и признаците на токсичност на метадон при предозиране са подобни на тези на морфин, въпреки че се смята, че метадон притежава по-силен ефект по отношение потискане на



дишането и по-слаб седативен ефект в сравнение със съответните дози морфин. Токсичните дози са силно вариабилни и редовната употреба води до привикване. Белодробният оток често е в резултат на предозиране, докато хистамин-освобождаващото свойство на метадон може да обясни някои от случаите на уртикария и сърбеж при употребата на метадон.

- Метадон трябва да се прилага с повишено внимание и в намалени начални дози при пациенти с хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност, чернодробни или бъбречни нарушения, хипертрофия на простатата, структура на уретрата, хипотония, припадъци, шок, възпалителни или обструктивни чревни заболявания, *myasthenia gravis*.

- Метадон може да предизвика чернодробна енцефалопатия при пациенти с тежки чернодробни нарушения.

- Метадон може да доведе до повишение на вътречерепното налягане.

- Метадон трябва да се назначава внимателно и в намалени дози при възрастни и болни пациенти.

- Метадон притежава мембрано-стабилизираща активност и може да блокира нервното провеждане.

- Употребата на метадон не се препоръчва за акушерски цели, тъй като по време на раждане продължителният ефект увеличава риска от респираторна депресия на новороденото. Метадон не се препоръчва при деца под 16-годишна възраст (вж. точка 4.2). Бебетата, родени от майки, получаващи метадон, могат да развият симптоми на отнемане.

- Метадон може да предизвика констипация, която е особено опасна при пациенти с тежки чернодробни нарушения. Мерките за избягване на констипацията трябва да се започнат рано в хода на лечението.

- По време на лечението с метадон са съобщени случаи на удължаване на QT-интервала и на *torsade de pointes*, особено когато се прилага във високи дози. Метадон трябва да се прилага внимателно при пациентите с повишен риск от развитие на удължене на QT, напр. в случай на: анамнеза за смущения в сърдечната проводимост, напреднало сърдечно заболяване или исхемична болест на сърцето, анамнеза за удължаване на QT-интервала, чернодробно заболяване, фамилна анамнеза за внезапна смърт в млада възраст, електролитни нарушения (хипокалиемия, хипомагнезиемия), съпътстващо лечение с лекарства, които удължават QT-интервала, едновременно лечение с лекарства, които могат да предизвикат електролитен дисбаланс, съпътстващо лечение с инхибитори на цитохром P450 3A4 (вж. точка 4.5).

При пациенти с установени рискови фактори за удължаване на QT-интервала или в случаите на съпътстващо лечение с лекарства, които имат потенциал да удължат QT-интервала, се препоръчва преди започване на лечението с метадон да се извърши ЕКГ и повторен ЕКГ контрол при стабилизиране на дозата. При пациенти без установени рискови фактори за удължаване на QT-интервала се препоръчва мониториране на ЕКГ преди титриране на дозата над 100 mg дневно и седем дни след това.

- Изследването на урината и на чернодробните функции за наличие на наркотици преди влизане в поддържаща програма с метадон, както и назначаването на по-ниски начални дози метадон намаляват риска от предозиране.

- Внезапното прекратяване на лечението може да доведе до симптоми на отнемане, които, въпреки че са подобни на тези с морфин, са по-малко интензивни, но по-продължителни. Прекратяването на лечението трябва да става постепенно.

Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество сорбитол. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



#### Фармакокинетични взаимодействия

- Инхибитори на р-гликопротеин: метадон е субстрат на р-гликопротеин. Всички лекарствени продукти, които инхибират р-гликопротеин (напр. хинидин, верапамил, циклоспорин), биха могли да повишат серумните концентрации на метадон. Фармакодинамичният ефект на метадон също може да се повиши поради повишено преминаване през кръвно-мозъчната бариера.
- Метадон е субстрат на CYP3A4 (вж. точка 5.2). Едновременното приложение с лекарства, които индуцират цитохром P4503A4-медиацията на метаболитизъм на метадон (барбитурати, карбамазепин, фенитоин, невирапин, рифампицин, ефавиренц, ампренавир, спиронолактон, дексаметазон, жълт кантарион), може да доведе до намален ефект.
- Едновременното приложение с лекарства, които инхибират цитохром P4503A4-медиацията на метаболитизъм на метадон (напр. канабиноиди, кларитромицин, делавирдин, еритромицин, флуконазол, сок от грейпфрут, итраконазол, кетоназол, флуоксетин, флувоксамин, нефазодон и телитромицин) може да доведе до повишени плазмени концентрации на метадон (риск от токсичност).
- Лекарства, които подкиселяват или алкализират урината, могат да окажат ефект върху елиминирането на метадон, тъй като клирънсът се повишава при кисело рН (риск от абстинентна симптоматика) и се понижава при алкално рН (риск от токсичност).
- Съпътстващо лечение на HIV инфекция: Някои протеазни инхибитори (ампренавир, нелфинавир, ритонавир) понижават плазмените нива на метадон чрез повишаване на чернодробния му метаболитизъм. Метадон повишава плазмената концентрация на зидовудин при едновременна употреба, което води до повишен риск от проява на токсичните ефекти на зидовудин. Поради взаимното повлияване на зидовудин и метадон (зидовудин е индуктор на CYP3A4) при едновременна употреба, могат да се развият типични симптоми на опиоидна абстиненция (главоболие, миалгия, умора и раздразнителност).

#### Фармакодинамични взаимодействия

- Опиоидни антагонисти: налоксон и налтрексон антагонизират ефектите на метадон и могат да предизвикат абстиненция.
- ЦНС депресанти: лекарствените продукти, оказващи седативен ефект върху централната нервна система, могат да доведат до потискане на дишането, хипотония, силна седация или кома, което може да наложи понижаване на дозата на единия или на двата лекарствени продукта.
- Едновременната употреба на метадон и лекарствени продукти, които потискат перисталтиката (лоперамид и дифеноксилат), може да доведе до тежка констипация и усилване на депресивните ефекти върху ЦНС. Опиоидните аналгетици, в комбинация с антиму斯卡ринови холинолитици, могат да доведат до тежка констипация или до паралитичен илеус, особено при продължителна употреба.
- Метадон не трябва да се комбинира с лекарствени продукти, които могат да удължат QT-интервала като: антиаритмици (соталол, амиодарон и флекаинид), антипсихотици (тиоридазин, халоперидол, сертиндол и фенотиазините), антидепресанти (пароксетин, сертралин) или антибиотици (еритромицин, кларитромицин).
- Едновременното прилагане с MAO-инхибитори може да доведе до усилване на ЦНС депресията, тежка хипотония и/или апнея. Метадон не трябва да се прилага едновременно с MAO инхибитори, както и в продължение на две седмици след прекратяване на лечението (вж. точка 4.3).



#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Ограничените данни за употребата на метадон при бременни жени не показват повишен риск от вродени аномалии. Абстинентни симптоми/потискане на дишането може да се развият при новородени от майки на терапия с метадон по време на бременността. Данните от проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). След 20-та седмица от бременността се препоръчва прилагането на поддържаща терапия с метадон. Да се избягват процедурите на детоксификация при жени в този период на бременността. Употребата на перорален разтвор на метадон непосредствено преди и по време на раждане не се препоръчва поради риска от потискане на дишането на плода.

##### Кърмене

Метадон се екскретира в майчиното мляко и средното отношение мляко/плазма е 0,8. Кърменето може да се извършва при дози до 20 mg дневно. Когато дозата е по-голяма, трябва да се прецени ползата от кърменето спрямо възможните нежелани ефекти върху бебето.

##### Фертилитет

Метадон не повлиява фертилитета при жени.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метадон Софарма повлиява психомоторните функции до момента на стабилизиране. Пациентът не трябва да шофира или да работи с машини, докато не се достигне стабилно ниво и няма симптоми на злоупотреба в последните шест месеца.

Лекуващият лекар трябва да реши кога даден пациент е готов за подновяване (възобновяване) на тези дейности.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите ефекти при лечение с метадон са същите, както при други опиоидни агонисти. Най-честите нежелани ефекти са гадене и повръщане, наблюдавани в около 20% от пациентите на амбулаторно метадоново лечение, където медицинският контрол често е незадоволителен.

Най-сериозната нежелана реакция е респираторната депресия, която може да се появи по време на стабилизационната фаза. Наблюдавани са апнея, шок и сърдечен арест.

Нежеланите реакции са изброени по-долу и по системо-органични класове и по честота. Нежеланите реакции се наблюдават по-често при пациенти без опиатен толеранс. Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: обратима тромбоцитопения при зависими пациенти с хроничен хепатит

##### Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: задръжка на течности;

Нечести: анорексия;

С неизвестна честота: хипокалиемия, хипомагниемия.

##### Психични нарушения



Чести: еуфория, халюцинации;

Нечести: дисфория, възбуда, безсъние, дезориентация, намалено либидо.

#### Нарушения на нервната система

Чести: седация;

Нечести: главоболие, синкоп.

#### Нарушения на очите

Чести: неясно виждане, миоза.

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести: световъртеж.

#### Сърдечни нарушения

Редки: брадикардия, палпитации; съобщавани са случаи на удължен QT-интервал и "torsade de pointes" при лечение с метадон, особено при високи дози.

#### Съдови нарушения

Нечести: зачервяване на лицето, хипотония.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: белодробен едем, респираторна депресия.

#### Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане;

Чести: обстипация;

Нечести: ксеростомия, глосит, сухота в устата.

#### Хепатобилиарни нарушения

Нечести: дискинезия на жлъчните пътища.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: преходен обрив, потене;

Нечести: сърбеж, уртикария, други обриви и много рядко кървяща уртикария.

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: задръжка на урина и антидиуретичен ефект.

#### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: намалена потентност и аменорея.

#### Изследвания

Чести: повишаване на теллото.

При продължителна употреба на метадон като поддържащо лечение нежеланите ефекти намаляват последователно и прогресивно за период от няколко седмици, но обстипацията и изпотяването често остават.

Продължителната употреба на метадон може да доведе до морфиноподобна зависимост.

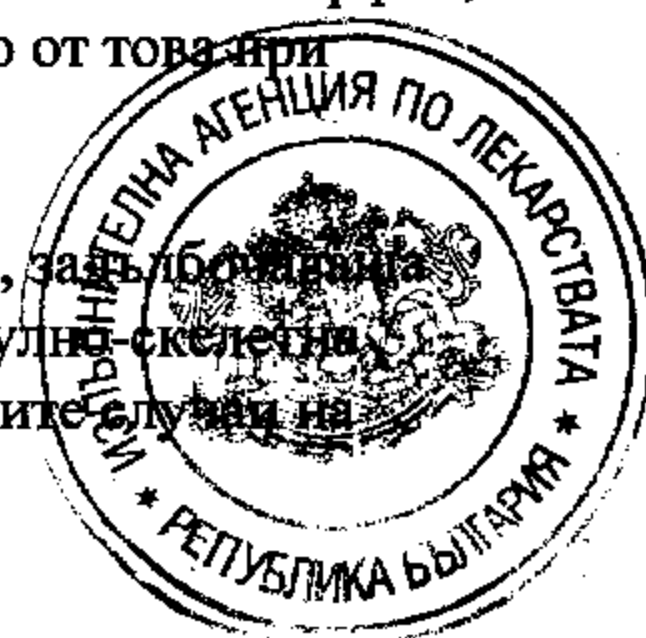
Абстинентните синдроми са сходни с тези, наблюдавани при морфин и хероин, обаче са с по-слаб интензитет, но с по-голяма продължителност.

## **4.9 Предозиране**

Симптомите и признаците на предозиране и токсичност на метадон са подобни на тези на морфин, въпреки че потискането на дишането може да бъде по-дълбоко и продължително от това при еднакви дози морфин.

#### Симптоми

Случаите на предозиране с метадон се характеризират с потискане на дишането, задръжка на дишането, се сънливост, която прогресира до ступор или кома, силно изразена миоза, мускулно-скелетна слабост, студена и влажна кожа, а понякога брадикардия и хипотония. При тежките случаи на



предозиране, особено при интравенозно приложение, може да настъпи апнея, сърдечно-съдова недостатъчност, сърдечен арест и смърт.

#### Лечение

Лечението е симптоматично и употребата на опиоидни антагонисти като налоксон, малорфин или левалорфан трябва да се ограничи само за тези пациенти, които имат признаци на дихателна или сърдечно-съдова депресия.

Налоксон е предпочитан антагонист поради това, че при него има по-малка вероятност от задълбочаване на дихателната депресия. Използването на опиоидни антагонисти може да се наложи да продължи до 48 часа поради продължителността на действие на метадон, поради което е задължително мониторирането на дихателната и сърдечно-съдова функция. Използването на хемодиализа, ЦНС стимулатори и стимулатори на дихателната система е противопоказано. Подкиселяването на урината увеличава бъбречния клирънс на метадон.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: лекарства, използвани при опиоидна зависимост, АТС код: N07BC02

#### Механизъм на действие

Метадон е опиоиден анагетик както морфина, и като него е с голям потенциал за привикване. В сравнение с морфин притежава по-слаб седативен ефект. Повлиява дейността на ЦНС и гладката мускулатура. Това действие е обусловено от наличието на структурно и стерично специфични опиатни рецепторни места в мозъка, гръбначния стълб и нервната система.

#### Фармакодинамични ефекти

Метадон е опиоиден агонист с действия основно върху  $\mu$ -рецепторите. Анагетичният ефект на рацемичната смес се дължи почти изцяло на L-изомера, който е поне 10 пъти по-могън анагетик от D-изомера. D-изомерът е със слаба активност на потискане на дишането, обаче има противокашличен ефект. Метадон оказва и известно агонистично действие на  $\kappa$  и  $\sigma$ -опиатните рецептори.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В резултат на тези действия на метадон настъпват анагезия, потискане на дишането, потискане на кашлицата, гадене, повръщане (чрез ефект върху хеморецепторната тригерна зона) и запек. Въздействие върху ядрото на автоматичния нерв и може би на опиоидните рецептори в мускулите на зеницата е причина за миозата.

Както много основни лекарства метадон навлиза в мастоцитите и освобождава хистамин по не-имунологичен механизъм. Той предизвиква синдром на зависимост от морфинов тип.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Абсорбция: Метадон се резорбира бързо след перорален прием и претърпява метаболизъм на първо преминаване през черния дроб. Максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 до 5 часа. Бионаличността му е над 80%. Равновесно състояние се достига в рамките на 5-7 дни.





**Разпределение:** Разпределя се в значителна степен в тъканите, като концентрацията в черния дроб, белите дробове и бъбреците е по-висока, отколкото в кръвта. Обем на разпределение: 5 l/kg. Свързва се с плазмените протеини до 90%, но с големи интериндивидуални разлики. Преприминава през плацентарната бариера и също се разпределя в кърмата.

**Биотрансформация:** Метаболизира се чрез N-деметиране до неактивни метаболити посредством няколко изоензима на чернодробната цитохром P-450 система, като най-важен е CYP3A4. Основен метаболит е 2-етилидин-1,5-диметил-3,3-дифенилпиридиин (EDDP).

**Елиминиране:** Метадон се екскретира чрез глумерулна филтрация и се подлага на бъбречна реабсорбция. Реабсорбцията на метадон намалява при ниско рН на урината, т.е., колкото по-ниско е рН на урината, толкова клирънсът е по-висок. Екскрецията чрез урината на метадон и неговите крайни метаболити е дозозависима и е основен път за екскреция само при дози над 55 mg дневно. Метадоновите метаболити се екскретират и чрез фецеса. Малка част от метадон се екскретира непроменен с урината. Времето за полуживот варира значително (между 15 и 60 часа, средно 25 часа).

#### **Фармакокинетика при специални популации**

Няма съществени разлики във фармакокинетиката между мъже и жени. Клирънсът на метадон се понижава частично само при по-възрастни пациенти (> 65 години).

Поради удължено време на експозиция се препоръчва повишено внимание при лечение на пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения (вж. точки 4.2 и 4.4).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Метадон във високи дози предизвиква дефекти в плода на мартоти, хамстери и мишки, като в повечето случаи се съобщава за екзидефалия и дефекти на централната нервна система. Съобщава се за спина бифида в шийната област при мишки. При птичи ембриони е установено незатваряне на невралната тръба на плода. Метадон не показва тератогенен ефект при плъхове и зайци. При плъхове е установено намаляване на броя на новородените, както и повишена смъртност, забавен растеж, неврологични поведенчески ефекти и намалено тегло на мозъка. При мишки са установени намалена осификация на пръстите, стернума и черепа, както и намален брой фетуси. Не са провеждани проучвания за карциногенеза.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сорбитол, течен (некристализиращ) 70%  
Глицерол  
Натриев бензоат  
Лимонена киселина монохидрат  
Пречистена вода



## **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

## **6.3 Срок на годност**

2 години

Срок на годност след отваряне на бутилката – 1 месец.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

В оригиналната опаковка, при температура под 25°C.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба**

Първична опаковка: 100 ml перорален разтвор в тъмнокафява стъклена или ПЕТ бутилка с полиетиленова капачка.

Вторична опаковка: 1 бутилка в картонена кутия, заедно с градуирана дозираща спринцовка и листовка за пациента.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

УНИФАРМ АД

Ул. Трайко Станоев 3, 1797 София, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20120500

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9.10.2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2016

