

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NALOXONUM HYDROCHLORICUM WZF, 400 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 400 mikrogramów naloksonu chlorowodorku (*Naloxoni hydrochloridum*) w postaci naloksonu chlorowodorku dwuwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól.

Każdy ml roztworu zawiera 3,36 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Bezbarwny, przezroczysty płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zatrucie opioidami.

Wyprowadzanie ze znieczulenia wywołanego opioidami (po przeprowadzeniu znieczulenia ogólnego z użyciem narkotycznych leków przeciwbólowych).

Znoszenie depresji ośrodka oddechowego noworodków, spowodowanej podaniem rodzącej narkotycznych leków przeciwbólowych podczas porodu.

Różnicowe rozpoznawanie zatrucia opioidami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Naloxonium hydrochloricum WZF można podawać dożylnie, domięśniowo lub podskórnio.

Dawka naloksonu i droga podania zależą od stanu pacjenta, rodzaju oraz ilości podanego opioidu.

Zatrucie opioidami

Dorośli

Zazwyczaj podaje się dożylnie początkową dawkę jednorazową 400 do 2000 mikrogramów.

W razie potrzeby dawkę dożylną można powtarzać co 2-3 minuty, aż do powrotu świadomości i równego, miarowego oddechu. Jeśli po podaniu 10 mg nie nastąpiła choćby chwilowa poprawa czynności oddechowej i powrót świadomości, przyczyną wystąpienia tych objawów prawdopodobnie nie jest przedawkowanie opioidów.

Produkt można podawać również domięśniowo lub podskórnio. W stanach zagrożenia życia lek należy podawać dożylnie.

Dzieci

Zwykle początkowa jednorazowa dawka dożylna 10 mikrogramów na kg mc.

W razie potrzeby można podać dodatkową dawkę 100 mikrogramów na kg mc.

Jeśli nie można podać naloksonu dożylnie, lek stosować domięśniowo lub podskórnie w dawkach podzielonych.

Wyprowadzanie ze znieczulenia wywołanego opioidami

Dorośli

Zwykle dożylnie 100 mikrogramów do 200 mikrogramów, tj. 1,5-3 mikrogramów na kg mc.

W niektórych przypadkach, zwłaszcza gdy zastosowano lek opioidowy o długim czasie działania, może być konieczne podanie domięśniowo dodatkowej dawki naloksonu w ciągu 1-2 godzin.

Lek można również podać we wlewie dożylnym.

Dzieci

Dożylnie 10 mikrogramów na kg mc. W razie potrzeby można podać dodatkową dawkę 100 mikrogramów na kg mc.

Jeśli nie można podać naloksonu dożylnie, lek stosować domięśniowo lub podskórnie w dawkach podzielonych.

Lek można również podać we wlewie dożylnym.

Znoszenie depresji ośrodka oddechowego noworodków, spowodowanej podaniem rodzącej opioidowych leków przeciwbólowych podczas porodu

Noworodki

W przypadku bezdechu należy przed podaniem leku upewnić się, że zachowana została drożność układu oddechowego.

Dożylnie, domięśniowo lub podskórnie 10 mikrogramów na kg mc.

W razie potrzeby dawkę można powtórzyć po 2-3 minutach.

Możliwe jest również podanie domięśniowe jednorazowej dawki naloksonu 200 mikrogramów (tj. około 60 mikrogramów na kg mc.).

Różnicowe rozpoznawanie zatrucia opioidami

Podanie dożylnie dawki 0,5 mikrogramów na kg mc. umożliwia stwierdzenie, czy zahamowanie oddychania lub utrudnienie oddawania lub zatrzymanie moczu nie są spowodowane przez opioid.

Następnie dawkę naloksonu można stopniowo zwiększać, unikając zbyt dużych dawek.

Duże dawki usuwają wszelkie działanie opioidu, z działaniem przeciwbólowym włącznie, a także powodują pobudzenie układu współczulnego i układu krążenia.

Sposób rozcieńczania produktu w przypadku podawania we wlewie dożylnym - patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentom, którzy otrzymali duże dawki opioidów lub osobom uzależnionym od opioidów należy podawać nalokson z dużą ostrożnością. Nagłe odwrócenie działania opioidów u tych pacjentów może spowodować wystąpienie ostrego zespołu odstawiennego. Opisywano nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, obrzęk płuc i zatrzymanie czynności serca, które może prowadzić do zgonu. Odnosi się to również do noworodków takich pacjentek.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe z odstawienia opioidów u osób fizycznie uzależnionych, mogą obejmować takie objawy (ale nie ograniczają się tylko do nich), jak nudności, wymioty, biegunka, osłabienie, tachykardia, podwyższenie ciśnienia tętniczego, gorączka, wyciek wydzieliny z nosa,

kichanie, piloerekcja, pocenie się, ziewanie, nerwowość, niepokój, drażliwość, drżenie, kurczowe bóle brzucha, bóle w różnych częściach ciała. U noworodków odstawienie opioidów może ponadto wywołać drgawki, nadmierny płacz, nasilenie odruchów.

Pacjenci w zadowalający sposób reagujący na leczenie naloksonem muszą być nadal ściśle monitorowani. Czas działania naloksonu jest krótszy od czasu działania opioidów, istnieje więc ryzyko nawrotu zahamowania oddychania i konieczność kilkugodzinnej obserwacji pacjenta. Może być konieczne podanie dodatkowych dawek produktu.

Nalokson nie jest skuteczny w leczeniu depresji oddechowej wywołanej lekami nieopiodowymi. Odwrócenie depresji oddechowej wywołanej podaniem buprenorfiny może być niecałkowite. Jeżeli odpowiedź na podanie produktu jest niepełna, należy zastosować wentylację mechaniczną.

Po zastosowaniu opioidów podczas operacji, należy unikać stosowania nadmiernych dawek naloksonu chlorowodoru, ponieważ może to spowodować wystąpienie niepokoju, zwiększenie ciśnienia tętniczego i istotne klinicznie odwrócenie analgezji. Nagłe odwrócenie działania opioidów może wywołać nudności, wymioty, pocenie się lub tachykardię.

Zgłaszano wywoływane przez naloksonu chlorowodorek przypadki niedociśnienia tętniczego, nadciśnienia tętniczego, częstoskurczu komorowego i migotania komór, obrzęku płuc i zatrzymania czynności serca. Te działania niepożądane obserwowano w okresie pooperacyjnym najczęściej u pacjentów z chorobami układu krążenia lub stosujących leki wywierające podobne działania niepożądane na układ sercowo-naczyniowy. Mimo że nie potwierdzono jednoznacznie związku przyczynowo-skutkowego, należy zachować ostrożność podczas stosowania naloksonu w postaci roztworu do wstrzykiwań u pacjentów z chorobami serca lub przyjmujących względnie kardiotoksyczne leki, powodujące częstoskurcz komorowy, migotanie komór i zatrzymanie akcji serca (np. kokaina, metamfetamina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, antagoniści wapnia, leki beta-adrenolityczne, digoksyna). Patrz punkt 4.8.

Podczas stosowania naloksonu należy zapewnić możliwość tlenoterapii i leczenia resuscytacyjnego oraz dostęp do wyposażenia, umożliwiającego prowadzenie resuscytacji krążeniowo-oddechowej.

Zaburzenia czynności nerek/niewydolność nerek

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność naloksonu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek/niewydolnością nerek, dlatego podczas podawania produktu takim pacjentom zaleca się zachowanie ostrożności i ich obserwację.

Choroby wątroby

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność naloksonu u pacjentów z chorobami wątroby. W jednym małym badaniu, stwierdzono że po podaniu naloksonu pacjentom z marskością wątroby, jego stężenie w surowicy było sześć razy większe niż u osób bez choroby wątroby. Ponadto stwierdzono, że nalokson u pacjentów z marskością wątroby wywierał działanie diuretyczne. Dlatego zaleca się ostrożność podczas podawania naloksonu osobom z chorobami wątroby.

Produkt leczniczy zawiera 3,36 mg sodu na ampulkę 1 ml, co odpowiada 0,17% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki 2 g sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera 84 mg sodu na maksymalną dobową dawkę 10 mg naloksonu (25 ml) co odpowiada 4,2% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki 2 g sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozcieńczany roztworem NaCl 0,9% lub roztworem glukozy 5% - patrz punkt 6.6. Podczas obliczania całkowitej zawartości sodu w przygotowanym, rozcieńczonym roztworze, należy brać pod uwagę zawartość sodu pochodzącego z roztworu rozcieńczającego. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze rozcieńczającym, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego zastosowanego jako roztwór rozcieńczający.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie naloksonu chlorowodoru wynika z interakcji z opioidami i agonistami opioidów. Podczas podawania osobom uzależnionym od opioidów, u niektórych osób podawanie naloksonu chlorowodoru może spowodować wystąpienie objawów zespołu odstawiennego. Odnotowywano nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, obrzęk płuc i zatrzymanie akcji serca.

Nie wykazano interakcji z barbituranami i lekami uspokajającymi podczas stosowania standardowej dawki naloksonu chlorowodoru.

Dane na temat interakcji z alkoholem nie są jednoznaczne. U pacjentów z zatruciem kilkoma substancjami (opioidy i leki uspokajające lub alkohol), w zależności od przyczyny zatrucia, istnieje możliwość wystąpienia wolniejszego działania naloksonu chlorowodoru.

Podczas podawania naloksonu chlorowodoru pacjentom, którzy otrzymali buprenorfinę jako środek przeciwbólowy, całkowite działanie przeciwbólowe może być przywrócone. Uważa się, że wynika to z faktu, że krzywa zależności dawka-efekt dla buprenorfiny przyjmuje kształt łuku, ze zmniejszeniem działania przeciwbólowego w przypadku dużych dawek. Jednak odwrócenie depresji oddechowej spowodowanej buprenorfiną jest ograniczone.

Odnotowano ciężkie nadciśnienie tętnicze podczas podawania naloksonu chlorowodoru w przypadku śpiączki wywołanej przedawkowaniem klonidyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania naloksonu chlorowodoru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Nie należy stosować naloksonu chlorowodoru w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Naloksonu chlorowodorek może wywołać objawy z odstawienia u noworodków (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy nalokson przenika do mleka kobiecego i nie ustalono jaki wpływ wywiera nalokson na dzieci karmione piersią. Należy unikać karmienia piersią przez 24 godziny po zastosowaniu naloksonu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów, którzy otrzymali naloksonu chlorowodorek w celu odwrócenia działania opioidów należy ostrzec, aby unikali prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn oraz wykonywania innych czynności wymagających wysiłku fizycznego lub psychicznego, przez co najmniej 24 godzin, ponieważ działanie opioidów może powrócić.

4.8 Działania niepożądane

Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: reakcje alergiczne (pokrzywka, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk Quinckego), wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy.

Niezbyt często: drżenie, pocenie się.

Rzadko: drgawki, napięcie mięśniowe.

Drgawki występują rzadko po podaniu naloksonu chlorowodorku; jednak związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony. Stosowanie dawek większych niż zalecane w okresie pooperacyjnym może prowadzić do wystąpienia napięcia mięśniowego.

Zaburzenia serca

Często: tachykardia.

Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca, bradykardia.

Bardzo rzadko: migotanie komór, zatrzymanie czynności serca.

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze.

Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz komorowy i migotanie komór) występowały w okresie pooperacyjnym po zastosowaniu naloksonu chlorowodorku. Działania niepożądane sercowo-naczyniowe występowały częściej u pacjentów w okresie pooperacyjnym z istniejącymi wcześniej chorobami układu krążenia lub pacjentów otrzymujących inne leki, które powodują podobne działania niepożądane na układ sercowo-naczyniowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: obrzęk płuc.

Obrzęk płuc występowały w przypadku stosowania naloksonu chlorowodorku okresie pooperacyjnym.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

Często: wymioty.

Niezbyt często: biegunka, suchość w ustach.

Nudności i wymioty były zgłaszane u pacjentów po operacji, którzy otrzymali dawki większe niż zalecane. Związek przyczynowo-skutkowy jednak nie został ustalony, a objawy mogą być oznakami nagłego znoszenia wpływu opioidów.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy.

Odnotowano jeden przypadek rumienia wielopostaciowego, który ustąpił niezwłocznie po przerwaniu podawania naloksonu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból pooperacyjny.

Niezbyt często: hiperwentylacja, podrażnienie ściany naczynia (po podaniu dożylnym); miejscowe podrażnienie i stan zapalny (po podaniu domięśniowym).

Stosowanie dawek większych niż zalecane w okresie pooperacyjnym może doprowadzić do powrotu bólu.

Nagłe odwrócenie działania opioidów może wywoływać hiperwentylację.

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

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Biorąc pod uwagę wskazania oraz szeroki indeks terapeutyczny nie oczekuje się wystąpienia przedawkowania. Po podaniu jednorazowej dawki 10 mg naloksonu chlorowodoru dożylnie nie odnotowano żadnych działań niepożądanych ani zmian w wynikach laboratoryjnych. Stosowanie większych dawek niż zalecane w okresie pooperacyjnym może prowadzić do powrotu bólu i napięcia mięśniowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wszystkie inne środki stosowane w lecznictwie, antidota.
kod ATC: V03AB15

Naloksonu chlorowodorek, półsyntetyczna pochodna morfiny (N-allilo-nor-oksymorfon), jest specyficznym antagonistą, który kompetycyjnie działa na receptory opioidowe. Wykazuje bardzo wysokie powinowactwo do receptorów opioidowych, a tym samym wypiera zarówno agonistów opioidowych i jak częściowych antagonistów, takich jak np. pentazocyna, ale również nalorfina.

Naloksonu chlorowodorek nie przeciwdziała ośrodkowej depresji spowodowanej lekami nasennymi lub innych nie-opioidami nie posiadającymi działania „agonistycznego” lub podobnych do morfiny właściwości charakterystycznych dla innych antagonistów opioidowych. Nawet duże dawki leku (10-krotna dawka zwykle stosowana w lecznictwie) wywołują niewielkie działanie przeciwbólowe, tylko lekką senność i nie powodują depresji oddechowej, działania psychomimetycznego, zmian w układzie krążenia lub zwężenia źrenic. Przy braku opioidów i innych antagonistów opioidowych, nie wykazuje w zasadzie żadnej aktywności farmakologicznej. Ze względu na to, że naloksonu chlorowodorek - w przeciwieństwie do nalorfiny nie nasila depresji oddechowej wywołanej przez inne substancje - może być używany do różnicowego rozpoznawania zatrucia opioidami.

Nie wykazano, aby na naloksonu chlorowodorek wytwarzała się tolerancja lub powodował on uzależnienie fizyczne i psychiczne.

W przypadku uzależnienia od opioidów, podawanie naloksonu może nasilić objawy uzależnienia fizycznego. Po podaniu dożylnym, działanie farmakologiczne naloksonu zwykle występuje w ciągu dwóch minut. Czas trwania działania antagonistycznego zależy od dawki, ale na ogół mieści się w zakresie od 1 do 4 godzin. Konieczność powtarzania dawek zależy od ilości, rodzaju i sposobu podawania opioidów, których działanie ma być zniesione.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Naloksonu chlorowodorek jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, ale podlega w znacznym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia i jest szybko inaktywowany po podaniu doustnym. Pomimo że lek jest skuteczny po podaniu doustnym, jednak w celu całkowitego zniesienia działania opioidów konieczne jest podanie doustne dawek znacznie większych niż podawane pozajelitowo. Dlatego naloksonu chlorowodorek jest podawany pozajelitowo.

Dystrybucja

Po podaniu pozajelitowym, naloksonu chlorowodorek ulega szybkiej dystrybucji do tkanek i płynów, zwłaszcza do mózgu, ponieważ charakteryzuje się on dużą lipofilnością. U dorosłych objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ocenia się na około 2 l/kg mc. Wiązanie z białkami jest w zakresie od 32 do 45%.

Naloksonu chlorowodorek łatwo przenika przez łożysko, nie wiadomo jednak, czy przenika do mleka kobiecego.

Metabolizm

Naloksonu chlorowodorek jest szybko metabolizowany w wątrobie, głównie w procesie sprzęgania z kwasem glukuronowym, a następnie wydany z moczem.

Eliminacja

Naloksonu chlorowodorek ma krótki okres półtrwania w osoczu i wynosi około 1-1,5 godzin po podaniu pozajelitowym. Osoczowy okres półtrwania dla noworodków wynosi około 3 godziny. Całkowity klirens wynosi 22 ml/min/kg mc.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi - na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności ostrej i po podaniu wielokrotnym.

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach oceniających rakotwórcze działanie naloksonu.

W badaniach działania mutagennego uzyskano słabo dodatnie wyniki w teście mutagenności Ames oraz w teście aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich *in vitro* oraz ujemne wyniki w teście mutagenności HGPRT *in vitro* na komórkach V79 chomika chińskiego i teście aberracji chromosomalnych szpiku kostnego szczura *in vivo*.

Zależne od dawki zmiany szybkości poporodowego rozwoju neurobehawioralnego oraz nieprawidłowe wyniki badań mózgu, odnotowano u szczurów po ekspozycji *in utero*. Ponadto u szczurów odnotowano zwiększenie śmiertelności noworodków i zmniejszenie masy ciała po ekspozycji w późnym okresie ciąży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Naloxonium hydrochloricum WZF nie należy podawać w jednym wlewie kroplowym z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po otwarciu:

Produkt leczniczy musi być zużyty natychmiast.

Okres ważności po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy natychmiast użyć. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik odpowiada za warunki i czas przechowywania produktu leczniczego, który standardowo nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.
Przechowywać ampułki w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki ze szkła bezbarwnego w tekturowym pudełku.
10 ampulek po 1 ml

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

Produkt podaje się dożylnie, domięśniowo lub podskórnie, lub we wlewie dożylnym po uprzednim rozcieńczeniu.

W przypadku wykonania wlewu dożylnego, roztwór należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu 0,9% lub roztworem glukozy 5%, w następujący sposób: 2000 mikrogramów (5 ml roztworu zawierającego 400 mikrogramów/ml naloksonu) w 500 ml rozcieńczalnika. Uzyskany po rozcieńczeniu roztwór zawiera 4 mikrogramy naloksonu w 1 ml.

Okres ważności oraz warunki przechowywania po rozcieńczeniu - patrz punkty 6.3 i 6.4.

Instrukcja otwierania ampulki

Przed otwarciem ampulki należy upewnić się, że cały roztwór znajduje się w dolnej części ampulki.

Można delikatnie potrząsnąć ampulką lub postukać w nią palcem, aby ułatwić spłynięcie roztworu.

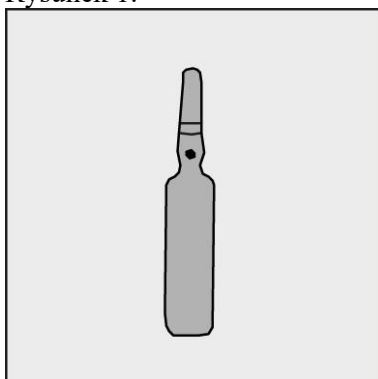
Na każdej ampulce umieszczono kolorową kropkę (patrz rysunek 1.) jako oznaczenie znajdującego się poniżej niej punktu nacięcia.

- Aby utworzyć ampulkę, należy trzymać ją pionowo w obu dłoniach, kolorową kropką do siebie - patrz rysunek 2. Górną część ampulki należy uchwycić w taki sposób, aby kciuk znajdował się powyżej kolorowej kropki.

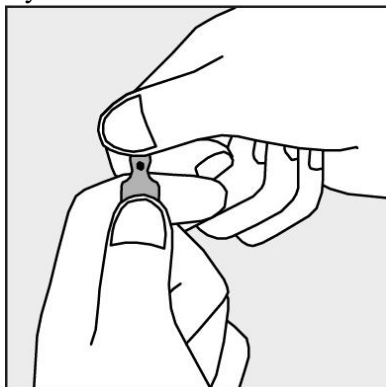
- Nacisnąć zgodnie ze strzałką umieszczoną na rysunku 3.

Ampułki są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, należy je otwierać bezpośrednio przed użyciem. Pozostałą zawartość niez użytogo produktu należy zniszczyć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

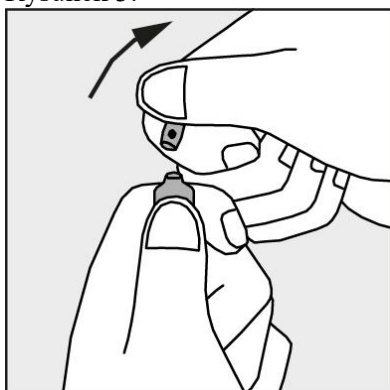
Rysunek 1.



Rysunek 2.



Rysunek 3.



7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1042

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.1988 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.02.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO