

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Nasonex®; 0,05%; sprej za nos, suspenzija

INN: mometazon

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna sprej doza sadrži 50 mikrograma mometazonfuroata (u obliku monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:
Ovaj lek sadrži 0,02 mg benzalkonijum-hlorida po dozi.

Za kompletan spisak pomoćnih materija videti deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za nos, suspenzija.
Bela do skoro bela neprovidna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Nasonex sprej za nos je indikovao za primenu kod odraslih osoba i dece uzrasta od 3 godine i starijih za lečenje simptoma sezonskog alergijskog ili perenijalnog rinitisa.

Lek Nasonex sprej za nos je indikovao za lečenje nazalnih polipa kod odraslih osoba uzrasta od 18 godina i starijih.

4.2. Doziranje i način primene

Nakon početnog aktiviranja pumpice leka Nasonex sprej za nos, prilikom svakog istiskivanja oslobađa se količina od približno 100 mg suspenzije mometazonfuroata koja sadrži količinu mometazonfuroat monohidrata ekvivalentnu 50 mikrograma mometazonfuroata.

Doziranje

Sezonski alergijski ili perenijalni rinitis

Odrasli (uključujući starije pacijente) i deca od 12 godina i starija: Uobičajena preporučena doza je dve istisnute doze (50 mikrograma po dozi) u svaku nozdrvu, jednom dnevno (ukupna doza od 200 mikrograma). Kada se postigne kontrola nad simptomima, efikasna terapija održavanja može da se postigne smanjenjem doze na jednu dozu u svaku nozdrvu (ukupna doza od 100 mikrograma). Ako nije postignuta odgovarajuća kontrola simptoma, doza može da se poveća do maksimalne dnevne doze od četiri istisnute doze u svaku nozdrvu jednom dnevno (ukupna doza od 400 mikrograma). Nakon postizanja kontrole simptoma preporučuje se smanjenje doze.

Deca uzrasta od 3 do 11 godina: Uobičajena preporučena doza je jedna istisnuta doza (50 mikrograma po dozi) u svaku nozdrvu, jednom dnevno (ukupna doza od 100 mikrograma).

Kod nekih pacijenata sa sezonskim alergijskim rinitisom lek Nasonex sprej za nos je ispoljio klinički značajan početak dejstva u vremenu od 12 sati nakon uzimanja prve doze, međutim, moguće je da potpuni efekat lečenja ne može da se postigne u prvih 48 sati. Stoga, pacijent treba da nastavi sa redovnom primenom leka da bi se postigla puna terapijska korist.

Terapija lekom Nasonex se može inicirati nekoliko dana pre očekivanog početka sezone polena kod pacijenata koji u anamnezi imaju umerene do teške simptome sezonskog alergijskog rinitisa.

Nazalna polipoza

Uobičajena preporučena početna doza za lečenje polipoze je dve istisnute doze (50 mikrograma po dozi) u svaku nozdrvu, jednom dnevno (ukupna dnevna doza od 200 mikrograma). Ako se, nakon 5 do 6 nedelja, ne postigne odgovarajuća kontrola simptoma, doza može da se poveća do dnevne doze od dve istisnute doze u svaku nozdrvu dva puta dnevno (ukupna dnevna doza od 400 mikrograma). Doza treba da se titrira do najmanje doze pri kojoj se održava efikasna kontrola simptoma. Ako nakon 5 do 6 nedelja primene leka dva puta dnevno, ne dođe do poboljšanja simptoma, treba ponovo pregledati pacijenta i ponovo razmotriti plan lečenja.

Studije efikasnosti i bezbednosti leka Nasonex sprej za nos u lečenju nazalne polipoze trajale su četiri meseca.

Pedijatrijska populacija

Sezonski alergijski rinitis i perenijalni rinitis

Bezbednost i efikasnost leka Nasonex sprej za nos kod dece mlađe od 3 godine nije ustanovljena.

Nazalna polipoza

Bezbednost i efikasnost leka Nasonex sprej za nos kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena.

Način primene

Pre uzimanja prve doze, bočicu treba dobro protresti i aktivirati pumpicu 10 puta (sve dok se ne postigne ujednačeni mlaz). Ako se pumpica ne koristi 14 dana ili duže, pre sledeće upotrebe treba je ponovo aktivirati sa 2 istisnute doze sve dok se ne postigne ujednačeni mlaz. Pre svake upotrebe treba dobro protresti bočicu. Bočicu treba odbaciti nakon što se ispuni broj doza koji je naznačen na nalepnici ili nakon dva meseca od prve upotrebe.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, mometazonfuroat ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Lek Nasonex sprej za nos se ne sme koristiti ako istovremeno postoji neka nelečena lokalizovana infekcija koja zahvata sluzokožu nosa, kao što je herpes simplex.

Zbog inhibitornog efekta kortikosteroida na zarastanje rana, pacijenti koji su nedavno imali hiruršku intervenciju na nosu ili neku traumu nosa, ne smeju da upotrebljavaju nazalne kortikosteroide sve dok se ova stanja ne zaleče.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Imunosupresija

Lek Nasonex sprej za nos treba da se primenjuje uz oprez, ili da se uopšte ne primenjuje, kod pacijenata sa aktivnom ili latentnom tuberkuloznom infekcijom respiratornog trakta, ili kod pacijenata sa nelečenom gljivičnom, bakterijskom ili sistemskom virusnom infekcijom.

Pacijente koji primaju kortikosteroide i potencijalno su imunosuprimirani, treba upozoriti na rizik od izlaganja određenim infekcijama (na primer: ovčije boginje, male boginje) i da je izuzetno važno da potraže savet lekara ako dođe do ovakve izloženosti.

Lokalni nazalni efekti

Nakon 12 meseci lečenja lekom Nasonex sprej za nos u studiji kod pacijenata sa perenijalnim rinitisom, nije uočena pojava atrofije sluzokože nosa; takođe, mometazonfuroat je doveo do vraćanja sluzokože nosa na stanje blisko normalnom histološkom fenotipu. Ipak, pacijente koji koriste lek Nasonex sprej za nos tokom nekoliko meseci ili duže, treba periodično pregledati da bi se uočile moguće promene na sluzokoži nosa. Ako dođe do razvoja lokalizovane gljivične infekcije nosa ili grla, može biti potreban prekid terapije lekom Nasonex sprej za nos ili primena druge odgovarajuće terapije. Perzistentna iritacija nosa i grla može da bude razlog za prekid terapije lekom Nasonex sprej za nos.

Primena leka Nasonex se ne preporučuje u slučaju perforacije nazalnog septuma (videti deo 4.8).

U kliničkim ispitivanjima učestalost epistakse je bila viša u poređenju sa placebo. Epistaksa je obično prestajala sama od sebe i bila je blaga (videti deo 4.8).

Lek Nasonex sprej za nos sadrži benzalkonijum-hlorid koji može da izazove iritaciju nosa.

Sistemske efekte kortikosteroida

Nazalni kortikosteroidi mogu imati sistemsko dejstvo, posebno kada se propisuju u visokim dozama tokom dužeg vremenskog perioda. Verovatnoća nastanka ovog dejstva je dosta manja nego kod oralnih kortikosteroida i može varirati kod pojedinih pacijenata i između različitih kortikosteroidnih preparata. Mogući sistemski efekti mogu uključivati *Cushing*-ov sindrom, *Cushing*-oidna obeležja, supresiju nadbubrežne žlezde, zastoj u rastu kod dece i adolescenata, kataraktu, glaukom i ređe, niz psiholoških efekata ili efekata na ponašanje uključujući psihomotornu hiperaktivnost, poremećaje spavanja, anksioznost, depresiju ili agresiju (naročito kod dece).

Nakon primene intranazalnih kortikosteroida, prijavljeni su slučajevi povećanog intraokularnog pritiska (videti deo 4.8).

Tokom sistemske i topikalne primene kortikosteroida (uključujući intranazalnu, inhalacionu i intraokularnu) moguća je prijava poremećaja vida. Ako pacijent prijavi simptome kao što su zamagljen vid ili druge poremećaje vida, neophodno je razmotriti upućivanje pacijenta oftalmologu u cilju evaluacije mogućih uzroka poremećaja vida koji mogu da uključe kataraktu, glaukom ili retke bolesti kao što je centralna serozna hiororetinopatija (CSCR) koji su prijavljivani nakon primene sistemskih i topikalnih kortikosteroida.

Kod pacijenata koji prelaze sa dugotrajne terapije sistemskim kortikosteroidima na terapiju lekom Nasonex sprej za nos, potrebno je obratiti posebnu pažnju. Ukidanje sistemskih kortikosteroida kod ovih pacijenata može da dovede do višemesečne insuficijencije nadbubrežne žlezde sve dok se ponovo ne uspostavi funkcija HHA osovine. Ako se kod ovih pacijenata uoče znaci i simptomi insuficijencije nadbubrežne žlezde ili simptomi obustave (npr. bol u zglobovima i/ili mišićima, zamor i depresiju u početku) uprkos ublažavanju nazalnih simptoma, treba nastaviti sa davanjem sistemskih kortikosteroida i uvesti druge načine terapije i sprovesti odgovarajuće mere.

Ovakav prelaz takođe može da razotkrije prethodno postojeća alergijska stanja poput alergijskog konjunktivitisa i ekcema, koja su bila suprimirana terapijom sistemskim kortikosteroidima.

Terapija dozama koje su veće od preporučenih može da dovede do klinički značajne supresije nadbubrežne žlezde. Ako postoji potreba da se primenjuju doze veće od preporučenih, treba razmotriti dodatno davanje sistemskih kortikosteroida u situacijama kada je pacijent izložen stresu ili kada ima zakazanu elektivnu hiruršku intervenciju.

Nazalni polipi

Bezbednost i efikasnost leka Nasonex sprej za nos nisu ispitivani kod terapije unilateralnih polipa, polipa povezanih sa cističnom fibrozom, ili kod polipa koji vrše potpunu opstrukciju nosnih šupljina.

Unilateralne polipe koji su neuobičajenog ili nepravilnog izgleda, a posebno ako su ulcerativni ili krvare, treba dodatno pregledati.

Uticaj na rast kod pedijatrijskih pacijenata

Preporučuje se da se redovno meri visina kod dece koja su na dugotrajnoj terapiji nazalnim kortikosteroidima. Ako se uoči usporen rast, treba ponovo razmotriti terapiju sa ciljem da se, ako je to moguće, smanji doza nazalnih kortikosteroida na najmanju dozu pri kojoj može da se održava efikasna kontrola simptoma. Pored toga, treba razmotriti i upućivanje pacijenta kod pedijatra.

Nenazalni simptomi

Iako će se primenom leka Nasonex sprej za nos postići kontrola nazalnih simptoma kod većine pacijenata, istovremena primena odgovarajuće dodatne terapije može pružiti dodatno ublažavanje drugih simptoma, naročito očnih.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

(Videti deo 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka zajedno sa sistemskim kortikosteroidima).

Sprovedeno je ispitivanje kliničkih interakcija sa loratadinom. Nisu uočene interakcije.

Očekuje se povećan rizik od sistemskih neželjenih reakcija prilikom istovremene primene sa inhibitorima CYP3A, uključujući lekove koji sadrže kobicistat. Ovakvu kombinovanu terapiju treba izbegavati osim ukoliko korist prevazilazi povećani rizik od sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida, u ovom slučaju pacijente treba pratiti zbog sistemskih neželjenih dejstava kortikosteroida.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni mometazonfuroata kod trudnica ograničeni. Istraživanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti deo 5.3). Kao i kod drugih nazalnih kortikosteroida, lek Nasonex sprej za nos ne sme da se koristi u periodu trudnoće osim ukoliko potencijalna korist za majku opravdava bilo koji mogući rizik za majku, fetus ili odojče. Odojčad čije su majke primale kortikosteroide tokom trudnoće treba da budu pod pažljivim nadzorom radi uočavanja pojave hipoadrenalizma.

Dojenje

Nije poznato da li se mometazonfuroat izlučuje u majčino mleko. Kao i sa drugim nazalnim kortikosteroidnim preparatima, mora se doneti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju lekom Nasonex sprej za nos uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o uticaju mometazonfuroata na plodnost. Istraživanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost, ali ne i uticaj na plodnost (videti deo 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije uočen.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Epistaksa je obično spontano prestajala i bila je blaga, a javljala se sa većom incidencom nego kod placeba (5%), ali sa uporedivom ili manjom incidencom u poređenju sa nazalnim kortikosteroidima koji su korišćeni kao aktivna kontrola (do 15%), kao što je prijavljeno u kliničkim ispitivanjima za alergijski rinitis. Incidenca svih ostalih neželjenih reakcija bila je uporediva sa incidencom kod placeba. Kod pacijenata lečenih od nazalne polipoze, ukupna incidenca neželjenih reakcija je bila slična onoj zapaženoj kod pacijenata sa alergijskim rinitisom.

Sistemske dejstvo nazalnih kortikosteroida se može javiti naročito ako se propisuju u visokim dozama ili tokom produženog vremenskog perioda.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije povezane sa terapijom ($\geq 1\%$) prijavljene su u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa alergijskim rinitisom ili nazalnom polipozom i nakon stavljanja leka u promet, bez obzira na indikaciju,

prikazana su u Tabeli 1. Neželjene reakcije su navedene prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Unutar svake grupe sistema organa, neželjene reakcije su navedena prema učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$). Učestalost neželjenih reakcija nakon stavljanja leka u promet se smatra nepoznatom (ne može se proceniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1: Neželjene reakcije klasifikovane prema sistemu organa i učestalosti			
	Veoma česta	Česta	Nepoznata
Infekcije i infestacije		faringitis infekcija gornjih disajnih puteva [†]	
Poremećaji imunskog sistema			preosetljivost uključujući anafilaktične reakcije, angioedem, bronhospazam i dispneju
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja	
Poremećaji oka			glaukom povišeni intraokularni pritisak katarakta zamagljen vid (videti takođe deo 4.4)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	epistaksa*	epistaksa peckanje u nosu iritacija nosa ulceracija nosa	perforacija nosnog septuma
Gastrointestinalni poremećaji		iritacija grla*	poremećaji čula ukusa i mirisa

*zabeleženo kod doziranja dvaput dnevno kod nazalne polipoze.

[†]zabeleženo sa povremenom učestalošću kod doziranja dvaput dnevno kod nazalne polipoze

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji, incidenca zabeleženih neželjenih događaja u kliničkim ispitivanjima – na primer: epistaksa (6%), glavobolja (3%), iritacija nosa (2%) i kihanje (2%) – bila je uporediva sa incidencom kod placeba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Inhalacija ili oralna primena prekomernih doza kortikosteroida može da dovede do supresije funkcije HHA osovine.

Terapija

Budući da je sistemska bioraspodivnost leka Nasonex sprej za nos < 1%, malo je verovatno da bi, u slučaju predoziranja, bilo potrebno da se daje neka terapija osim praćenja pacijenta, a zatim treba ponovo započeti terapiju sa odgovarajućom preporučenom dozom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Dekongestivi i ostali nazalni preparati za lokalnu primenu; kortikosteriodi

ATC šifra: R01AD09

Mehanizam dejstva

Mometazonfuroat je glukokortikosteroid za lokalnu primenu sa lokalnim antiinflamatornim karakteristikama u dozama koje nisu sistemski aktivne.

Verovatno je da većinski mehanizam antialergijskog i antiinflamatornog dejstva mometazonfuroata leži u njegovoj sposobnosti da inhibiše oslobađanje medijatora alergijskih reakcija. Mometazonfuroat značajno inhibiše oslobađanje leukotriena iz leukocita pacijenata sa alergijom. U ćelijskim kulturama, mometazonfuroat je pokazao snažnu inhibiciju sinteze i oslobađanja IL-1, IL-5, IL-6 i TNF α ; on je takođe snažan inhibitor produkcije leukotriena. Pored toga, on je izuzetno snažan inhibitor produkcije Th2 citokina, IL-4 i IL-5 iz ljudskih CD4+ T-limfocita.

Farmakodinamsko dejstvo

U studijama u kojima je korišćen provokativni test alergenom na nosnu sluznicu, lek Nasonex sprej za nos je ispoljio antiinflamatorno dejstvo kod alergijskog odgovora i u ranoj i u kasnoj fazi alergijske reakcije. Ovo je pokazano smanjenjem (u odnosu na placebo) aktivnosti histamina i eozinofila i smanjenjem (u odnosu na vrednost na početku terapije) broja eozinofila, neutrofila i adhezivnih proteina epitelijalnih ćelija.

Kod 28% pacijenata sa sezonskim alergijskim rinitisom, lek Nasonex sprej za nos je pokazao klinički značajan početak dejstva u vremenu od 12 sati nakon uzimanja prve doze. Srednja vrednost (50%) vremena proteklog do početka olakšanja simptoma bila je 35,9 sati.

Pedijatrijska populacija

U jednom placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju u kome su pedijatrijski pacijenti (n=49 po grupi) dobijali lek Nasonex sprej za nos u dozi od 100 mikrograma dnevno tokom godinu dana, nije uočeno smanjenje brzine rasta.

Na raspolaganju su ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti leka Nasonex sprej za nos u pedijatrijskoj populaciji uzrasta od 3 do 5 godina i stoga ne može da se uspostavi odgovarajući režim doziranja. U jednoj studiji koja je sprovedena na 48 dece uzrasta od 3 do 5 godina koja su intranazalno dobijala mometazonfuroat u dozama od 50, 100 ili 200 mikrograma dnevno tokom 14 dana, nisu uočene značajne razlike u odnosu na placebo u srednjoj vrednosti promene nivoa kortizola u plazmi kao odgovor na test stimulacije tetrakozaktrinom.

Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Nasonex sprej za nos u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa sezonskom i perenijalnim alergijskim rinitisom (videti deo 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kada se primenjuje kao vodeni sprej za nos, mometazonfuroat ima sistemsku bioraspoloživost u plazmi od < 1%, izmereno pomoću osetljivog testa sa donjom granicom kvantifikacije od 0,25 pikograma/mL.

Distribucija

Nije primenjivo jer se mometazon slabo apsorbuje nazalnim putem.

Biotransformacija

Mala količina leka, koja može da bude progutana i resorbovana, podleže ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaza kroz jetru.

Eliminacija

Resorbovani mometazonfuroat se obimno metaboliše, a metaboliti se izlučuju preko urina i žuči.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu pokazani nikakvi toksikološki efekti koji bi bili jedinstveno karakteristični za izloženost mometazonfuroatu. Svi uočeni efekti su karakteristični za ovu grupu jedinjenja i povezani su sa prekomernim farmakološkim efektima glukokortikoida.

Pretkliničke studije pokazuju da mometazonfuroat nema androgeni, antiandrogeni, estrogene ili antiestrogene efekat, ali, kao i drugi glukokortikoidi, on ispoljava izvesnu antiuterotropnu aktivnost i odlaže otvaranje vagine na životinjskim modelima kada se daje u velikim oralnim dozama od 56 mg/kg/dan i 280 mg/kg/dan.

Kao i drugi glukokortikoidi, mometazonfuroat je ispoljio klastogeni potencijal *in vitro* kada je primenjivan u velikim dozama. Međutim, kada se lek daje u terapijski relevantnim dozama, ne očekuje se mutageni efekat.

U ispitivanjima reproduktivne funkcije, mometazonfuroat, primenjen supkutano u dozi od 15 mikrograma/kg, doveo je do produženja perioda gestacije i produženog i otežanog porođaja, uz smanjenje broja preživelih mladunaca i smanjenje telesne mase mladunaca, ili manje dobijanje na telesnoj masi kod mladunaca. Lek nije imao efekat na fertilitet.

Kao i drugi glukokortikoidi, mometazonfuroat je teratogen kod glodara i zečeva. Uočeni efekti bili su umbilikalna hernija kod pacova, rascap nepca kod miševa i ageneza žučne kese, umbilikalna hernija i povijene prednje šape kod zečeva. Takođe su uočeni smanjenje na dobijanju telesne mase kod majke, efekti na rast fetusa (smanjena telesna masa fetusa i/ili odložena osifikacija) kod pacova, zečeva i miševa i smanjeno preživljavanje mladunčadi kod miševa.

U 24-mesečnim studijama na miševima i pacovima ispitivan je karcinogeni potencijal inhaliranog mometazonfuroata (aerosol sa CFC propelantom i surfaktantom) u koncentracijama od 0,25 do 2,0 mikrograma/L. Uočeni su karakteristični efekti povezani sa primenom glukokortikoida, uključujući nekoliko ne-neoplastičnih lezija. Ni za jednu vrstu tumora nije uočen statistički značajan odgovor vezan za dozu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, disperzibilna (celuloza, mikrokristalna i karmeloza-natrijum);

Glicerol;

Natrijum-citrat;

Limunska kiselina, monohidrat;

Polisorbat 80;

Benzalkonijum-hlorid;

Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe posle prvog otvaranja: 2 meseca.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bočica bele boje od polietilena velike gustine sa sprej pumpom, polipropilenskim raspršivačem i poklopcem. Bočica sa raspršivačem sadrži 18 g suspenzije (140 doza).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa raspršivačem i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.,

Beograd - Novi Beograd, Omladinskih brigada 90a/1400

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01921-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.06.2003.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.