

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Angal<sup>®</sup> S Mentol, 2 mg/mL + 0,5 mg/mL, sprej za usnu sluznicu, rastvor

INN: hlorheksidin, lidokain

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 2 mg hlorheksidin-diglukonata i 0,5 mg lidokain-hidrohlorida.  
Jednim potiskom spreja (0,085 mL) oslobađa se 0,17 mg hlorheksidin-diglukonata i 0,04 mg lidokain-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

etanol 96% (v/v).

Jedan potisak (0,085 mL) sadrži 28 mg čistog etanola (0,035 mL), a maksimalna pojedinačna doza za odrasle (5 raspršivanja) sadrži 140 mg (0,177 mL) etanola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sprej za usnu sluznicu, rastvor.

Bistar, bezbojan rastvor, mirisa na mentol i alkohol i svežeg ukusa na mentol.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Angal S Mentol, sprej za usnu sluznicu, rastvor, ima dvostruko dejstvo (antiseptičko i analgetičko), pa se zbog toga koristi za:

- lokalno ublažavanje simptoma infekcije ili zapaljenja ždrela, kao što su bolno gutanje i iritacija.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

*Odrasli i deca starija od 12 godina:* primeniti 3 do 5 uzastopnih potisaka, 6 do 10 puta na dan.

Kod dece uzrasta ispod 12 godina, upotreba leka Angal S Mentol je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Maksimalna pojedinačna doza za odrasle je 0,85 mg hlorheksidin-diglukonata i 0,21 mg lidokain-hidrohlorida.

Maksimalna dnevna doza za odrasle je 8,5 mg hlorheksidin-diglukonata i 2,1 mg lidokain-hidrohlorida.

##### Način primene

Orofaringealna upotreba.

Jednu bocu leka Angal S Mentol treba da koristi samo jedan pacijent.



Pre upotrebe, pacijent treba da okrene nastavak za aplikaciju pod pravim uglom u odnosu na bocu, kako je prikazano na slici. Tokom okretanja, nastavak za aplikaciju se mora držati zajedno sa sivim delom nastavka za aplikaciju (sivi deo na prvoj slici), a ne na vrhu aplikatora, jer se nastavak za aplikaciju može lako odlomiti. Prilikom primene potrebno je širom otvoriti usta, usmeriti nastavak za aplikaciju direktno ka ždreću i pritisnuti zatvarač sa raspršivačem (kao što je označeno strelicom na trećoj slici). Tokom raspršivanja leka potrebno je zadržati dah. Nakon upotrebe nastavak za aplikaciju treba vratiti naniže da bi se raspršivač zatvorio.

U slučaju da pacijent neće koristiti neko vreme lek Angal S Mentol, preporučuje se da se nastavak za aplikaciju očisti nakon poslednje upotrebe na sledeći način:

1. Bocu treba okrenuti za 180 stepeni i pritisnuti zatvarač sa raspršivačem sve dok se ne ukloni rastvor koji je zaostao u nastavku za aplikaciju (rastvor više ne izlazi iz nastavka za aplikaciju).
2. Nastavak za aplikaciju treba skinuti sa zatvarača sa raspršivačem i staviti u posudu sa toplom vodom tokom nekoliko minuta.
3. Nastavak za aplikaciju izvaditi iz vode i ostaviti da se osuši.
4. Da bi se blokirao raspršivač, osušeni nastavak za aplikaciju staviti na zatvarač sa raspršivačem okrenut prema dole.

Kod samolečenja ovaj lek ne treba koristiti neprekidno duže od 3-4 dana, niti u suviše kratkim razmacima. Ako tokom ovog vremenskog perioda dođe do pogoršanja simptoma ili ne dođe do poboljšanja ili ako pacijent ima bakterijsku infekciju udruženu sa povišenom telesnom temperaturom, ovu infekciju treba dodatno lečiti.

#### 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. ili preosetljivost na anestetik iz grupe amida, kao što je lidokain
- Deca uzrasta ispod 12 godina
- Deca sa mišićnim grčevima (uključujući febrilne konvulzije) u anamnezi, jer lek Angal S Mentol sadrži levomentol
- Zavisnost od alkohola.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bakterijske infekcije udružene sa povišenom telesnom temperaturom treba lečiti odvojeno; u ovim slučajevima lek Angal S Mentol se može koristiti kao dodatna terapija za ublažavanje bola u ždreću.

Potreban je oprez kada se ovaj lek koristi kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, oslabljenom funkcijom jetre ili istovremenom primenom analoga lidokaina (antiaritmika klase I) s obzirom da se mogu pojačati neželjena dejstva lidokaina.

Takođe, pacijenti skloni reakcijama preosetljivosti treba oprezno da koriste lek Angal S Mentol.

Ovaj lek ne sadrži saharozu, pa ga mogu primenjivati i osobe sa dijabetesom.

Ovaj lek sadrži 41,6 vol.% etanola (alkohola), odnosno do 144,84 mg etanola u maksimalnoj pojedinačnoj dozi za odrasle i decu uzrasta iznad 12 godina što odgovara 3,67 mL piva ili 1,53 mL vina po dozi.

Štetan je za osobe koje boluju od alkoholizma.

Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visoko-rizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Pacijenti ne treba da koriste ovaj lek neprekidno tokom dužeg vremenskog perioda, niti u suviše kratkim razmacima. Lek koristiti samo tokom vremenskog perioda koji je neophodan za ublažavanje bola ili smanjenje iritacije nastale usled zapaljenja ždrela.

Ako nakon 3-4 dana upotrebe leka ne dođe do poboljšanja stanja ili se stanje pogorša, potrebno je odrediti dalju terapiju.

Pacijenti treba da izbegavaju primenu spreja u blizini očiju. Ako lek dođe u kontakt sa očima, potrebno je da se ispiraju najmanje 15 minuta čistom vodom ili rastvorom za ispiranje očiju, držeći otvorene očne kapke.

Pacijenti ne treba da jedu, piju, niti da peru zube najmanje 30 minuta nakon primene leka.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Lidokain je inhibitor enzima jetre CYP1A2 i u manjem stepenu i 2D6 i 3A4, međutim, interakcije sa supstratima za pomenute enzime nisu od kliničkog značaja kada se lekovi primenjuju kako je preporučeno.

Pacijenti ne smeju da koriste lek Angal S Mentol istovremeno sa inhibitorima holinesteraze (npr. neostigmin, distigmin, piridostigmin) ili sa drugim lekovima za lečenje miastenije.

Tokom terapije sa lekom Angal S Mentol, pacijenti ne smeju istovremeno da uzimaju druge lokalne antiseptike. Ovo se ne odnosi na Angal, lozenge jer sadrže hlorheksidin i lidokain kao i sprej. Pojedinačnu dozu spreja treba zameniti sa pojedinačnom dozom lozenge. Pacijenti ne smeju da premaše maksimalne dnevne doze prilikom kombinovanja spreja i lozenge. Kombinacija spreja i lozengi ne sme da se primenjuje kod dece.

Hlorheksidin je inkompatibilan sa anjonskim supstancama (npr. natrijum-laurilsulfat) i određenim drugim supstancama (npr. alginati, tragakanta) koje su često prisutne u pastama za zube. Zbog toga, između pranja zuba i primene spreja treba da prođe najmanje 30 minuta.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Ovaj lek je namenjen za lokalnu upotrebu u predelu ždrela.

##### Hlorheksidin

U literaturi nema dovoljno kontrolisanih studija sa hlorheksidinom tokom trudnoće. Nema dostupnih podataka o izlučivanju hlorheksidina u majčino mleko.

##### Lidokain

Izmenjena farmakokinetska i/ili farmakodinamska svojstva lidokaina mogu dovesti do toksičnih dejstava tokom trudnoće. Lidokain se izlučuje u majčino mleko, ali se pri primeni terapijskih doza leka Angal S Mentol kod majke koja doji, ne očekuju neželjena dejstva kod novorođenčeta/odojčeta.

Međutim, ne preporučuje se primena leka Angal S Mentol tokom trudnoće i dojenja, osim ako je očekivana korist od primene leka veća od mogućeg rizika.

Lek Angal S Mentol se ne preporučuje tokom trudnoće i dojenja zbog toga što sadrži etanol kao pomoćnu supstancu (videti odeljak 4.4).

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedene studije o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Prilikom lokalne primene u usta i ždrelu, tokom kratkog vremenskog perioda i u preporučenim dozama, ovaj lek se dobro podnosi.

Neželjena dejstva su navedena prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ )

Veoma retko ( $< 1/10000$ )

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

#### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

Nepoznato: methemoglobinemija.

#### **Poremećaji imunskog sistema**

Često: reakcije preosetljivosti na koži.

Retko: teške reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktički šok.

Nepoznato: odložene reakcije preosetljivosti (kontaktna alergija, fotosenzitivnost) ili druge lokalne reakcije na koži ili zubima.

#### **Psihijatrijski poremećaji**

Nepoznato: anksioznost, agitacija, euforija.

#### **Poremećaji nervnog sistema**

Nepoznato: pospanost, vrtoglavica, dezorijentacija, konfuzija (uključujući konfuziju u govoru), ošamućenost, tremor, psihoza, nervoza, parestezija, utrnulost, konvulzije, gubitak svesti, koma.

#### **Poremećaji oka**

Nepoznato: poremećaji vida, uključujući zamućen vid ili duple slike.

#### **Poremećaji uha i labirinta**

Nepoznato: tinitus.

#### **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**

Nepoznato: dispnea, respiratorni distress sindrom, respiratorna depresija, respiratorni arrest.

#### **Gastrointestinalni poremećaji**

Često: mučnina, povraćanje, abdominalni bol.

Nepoznato: teškoće pri gutanju, ulkusi u ustima.

#### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Retko: kontaktni dermatitis.

Nepoznato: lihenoidna reakcija.

#### **Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva**

Nepoznato: grčenje mišića ili tremor.

#### **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene**

Nepoznato: astenija, prolazni poremećaj čula ukusa ili osećaj pečenja na jeziku, osećaj toplote ili hladnoće.

Kod produžene i kontinuirane primene hlorheksidina preko celokupne površine usne duplje, kod pojedinih pacijenata se može javiti privremena tamna prebojenost zuba. Prebojenost zuba se može ukloniti. Do sada nije bilo izveštaja o prebojenosti zuba kada se lek primenjuje samo u regiji ždrela.

## 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Iako je ovaj lek namenjen za lokalnu primenu u usnu duplju, postoji mogućnost predoziranja ako se lek slučajno ili namerno proguta. Ovo se lako može desiti kod dece.

Resorpcija hlorheksidina iz gastrointestinalnog trakta je neznatna. Resorpcija lidokaina je brža, međutim njegova bioraspoloživost je samo 35%. Toksičnost je povezana sa koncentracijama lidokaina u plazmi koje su veće od 6 mg/L.

Nakon primene prevelikih doza (više od 1 boce spreja na dan) izuzetno se mogu javiti problemi sa gutanjem (smanjena kontrola refleksa gutanja).

Sistemska intoksikacija je posledica dejstava na centralni nervni sistem i kardiovaskularni sistem. Prvi simptomi predoziranja se manifestuju u vidu poremećaja centralnog nervnog sistema.

#### **Simptomi koji se mogu javiti kod sistemske intoksikacije su sledeći:**

##### - poremećaji centralnog nervnog sistema:

glavobolja, halucinacije, vrtoglavica, pospanost, agitacija, tinitus, parestezija, poremećaji govora ili sluha, perioralna utrnulost, metabolička acidoza, nistagmus, mišićni tremor, psihoze, konvulzije, respiratorni arrest, epileptična koma, smanjeno stanje svesti.

##### - efekti na kardiovaskularni sistem:

kardiovaskularni kolaps, teška bradikardija, poremećaji srčanog ritma (sinusni arrest, tahiaritmije), srčani zastoj.

Dodatno, poznati su pojedinačni slučajevi predoziranja hlorheksidinom. U ovim slučajevima, uočena su sledeća dejstva: edem ždrela, nekrotične lezije ezofagusa, povećane vrednosti aminotransferaza u serumu (do 30 puta veće vrednosti od normalnih), povraćanje, erozije u želucu i dvanaestopalačnom crevu uključujući aktivni atrofični gastritis, euforija, zamućenje vida i potpuni gubitak osećaja ukusa (koji traje 8 sati).

Na osnovu podataka o akutnoj, subakutnoj i hroničnoj toksičnosti obe aktivne supstance, kada se koristi na odgovarajući način i primenjuje u koncentracijama koje se nalaze u spreju, rizik da će se javiti uglavnom sistemska dejstva lidokaina je veoma mali i povezan je sa velikim nepravilnostima pri upotrebi leka.

### **Terapija sistemske intoksikacije**

Ukoliko se jave znaci sistemske intoksikacije, terapiju treba odmah prekinuti. Potrebno je indukovati povraćanje i sprovesti gastričnu lavažu i primeniti anjonske preparate. U težim slučajevima, pacijenta treba hospitalizovati radi održavanja disanja i cirkulacije i radi sprečavanja dehidracije. Diazepam je lek izbora za lečenje konvulzija.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi za lečenje bolesti grla; Antiseptici

**ATC šifra:** R02AA05

Lidokain-hidrohlorid je lokalni periferni anestetik iz grupe amida, koji ima površinsko analgetsko dejstvo i ne sprečava sprovođenje kroz nerv na mestu primene.

Kao lokalni anestetik lidokain ima isti mehanizam dejstva kao i ostali lekovi iz ove grupe; inhibira stvaranje i sprovođenje nervnih impulsa u senzornim, motornim i autonomnim nervima. Lidokain ostvaruje svoja dejstva primarno na ćelijskoj membrani, gde inhibira jonske kanale i na ovaj način smanjuje ulazak jona natrijuma. Zbog progresivnog širenja anestetičkog dejstva u nervu dolazi do porasta praga za električni nadražaj, odlaže se sprovođenje nervnog impulsa i smanjuje se širenje akcionog potencijala, što konačno dovodi do kompletne blokade sprovođenja. Generalno, lokalni anestetici brže blokiraju autonomne nerve, male mijelinizovane nerve (osećaj bola) i male mijelinizovane nerve (osećaj bola, temperature) nego velika mijelinizovana vlakna (osećaj dodira, pritiska).

Na molekularnom nivou lidokain specifično inhibira natrijumove jonske kanale u neaktivnom stanju i time sprečava stvaranje akcionog potencijala. Posledično, ovaj mehanizam sprečava sprovođenje impulsa kada se lidokain primeni lokalno u blizini nerva.

Uticaj na periferne nerve je važan kada se lidokain koristi kao lokalni anestetik. Odnos između efikasnosti i toksičnosti je povoljan. Alergijske reakcije uzrokovane lidokainom su uočene veoma retko.

Hlorheksidin je bisbigvanidinski katjonski antiseptik koji ima antimikrobno dejstvo na gram-pozitivne (npr. *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Bacillus sp.*, *Clostridium sp.*, *Corynebacterium sp.*) i u manjem stepenu na gram-negativne mikroorganizme, pre svega na vegetativne oblike (na sobnoj temperaturi neaktivan je protiv bakterijskih spora). Takođe, pokazuje antimikotično dejstvo na dermatofite i gljivice. Brzo inaktivira infektivnost nekih lipofilnih virusa (npr. virus gripa, herpes virus, HIV).

Deluje bakteriostatski u malim koncentracijama, a baktericidno u velikim koncentracijama.

Molekul hlorheksidina ima jako pozitivno naelektrisanje i zbog toga se adsorbuje na negativno naelektrisanu površinu bakterijske ćelije. Adsorpcija je specifična i dešava se na specifičnim delovima bakterijskog ćelijskog zida koji sadrži fosfate. Ovo remeti integritet ćelijske membrane i dovodi do porasta permeabilnosti.

Hlorheksidin se adsorbuje na negativno naelektrisanu površinu zuba, intraoralnih plakova ili mukoznoj membrani usne duplje; ovo omogućava zadržavanje hlorheksidina u usnoj duplji tokom dužeg vremenskog perioda.

### 5.2. Farmakokinetički podaci

#### **Hlorheksidin**

##### Resorpcija

Hlorheksidin se slabo resorbuje kada se primenjuje oralno ili lokalno.

Nakon lokalne primene na intaktnu kožu, hlorheksidin se adsorbuje na površinske slojeve kože dovodeći do dugotrajnog antimikrobnog dejstva na koži. U farmakokinetičkim studijama pronađeno je da u proseku 30% hlorheksidina ostaje u usnoj duplji nakon ispiranja, a zatim se postepeno oslobađa u pljuvačku. Pacijent proguta oko 4% hlorheksidina.

##### Distribucija

Hlorheksidin se ne vezuje u velikoj meri za proteine plazme nakon oralne primene.

##### Metabolizam i eliminacija

Hlorheksidin se ne akumulira u organizmu. Step en metabolizma je neznan.

10% resorbovane aktivne supstance se izlučuje urinom, a 90% fecesom.

## **Lidokain**

### Resorpcija

Stepen sistemske resorpcije lidokaina zavisi od mesta i načina primene. Brzo se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, mukoznih membrana i preko oštećene kože, međutim, pre ulaska u sistemske cirkulaciju skoro u potpunosti se razgradi. Resorpcija sa mukoznih membrana nakon lokalne primene zavisi od prokrvljenosti i veličine ukupne doze. U želucu i crevima se 30 minuta nakon primene nalazi manje od 17% doze u neizmenjenom obliku, a u ostalim tkivima manje od 1,5%.

Anestetički efekat lidokaina javlja se dva do pet minuta nakon lokalne primene i traje tokom 30-45 minuta. Anestezija je površinska i ne širi se u submukozne strukture.

### Distribucija

Lidokain se u velikoj meri distribuira u tkiva (bubrege, pluća, jetru, srce, masno tkivo). Lidokain prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i placentu i izlučuje se u majčino mleko.

### Metabolizam i eliminacija

Lidokain se u velikoj meri metaboliše tokom prvog prolaska kroz jetru. Dealkilira se u jetri. Prva dva metabolita su farmakološki aktivna. Kod nekih pacijenata ova dva metabolita pokazuju toksična dejstva na centralni nervni sistem.

Lidokain se u obliku metabolita izlučuje putem bubrega, a 10% se izlučuje u neizmenjenom obliku. Biološko poluvreme eliminacije lidokaina je 1,5 do 2 sata kod odraslih. Biološko poluvreme eliminacije metabolita lidokaina je 2 do 10 sati.

Biološko poluvreme eliminacije je produženo kod kongestivne srčane insuficijencije, oboljenja jetre i infarkta miokarda.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Objavljeni pretklinički podaci ukazuju na to da se hlorheksidin i lidokain dobro podnose i da imaju nizak stepen toksičnosti.

### Hlorheksidin

Hlorheksidin se praktično ne resorbuje kada se primenjuje lokalno. Neznatne količine hlorheksidina su detektovane u urinu laboratorijskih životinja.

LD<sub>50</sub> hlorheksidina zavisi od vrste životinja i kreće se u opsegu od 21 mg/kg (kod pacova nakon i.v. primene) do 5000 mg/kg (kod pacova nakon oralne primene).

Studije subhronične toksičnosti pokazale su minimalnu iritaciju kože (eritem, edem, deskvamacija i/ili fisure) pri ispitivanju najmanjih doza.

Nisu otkrivene vidljive malformacije ili razvojna toksičnost pri bilo kojoj ispitivanoj dozi.

Nisu uočena mutagena dejstva u *in vivo* studijama mutagenosti kod sisara u kojima je ispitivan hlorheksidin.

Nisu uočeni znaci karcinogenosti kod pacova pri primeni hlorheksidina tokom dugotrajnih studija toksičnosti.

### Lidokain

LD<sub>50</sub> lidokaina zavisi od vrste životinja i kreće se u opsegu od 19,5 mg/kg (kod miševa nakon i.v. primene) do 317 mg/kg (kod pacova nakon oralne primene).

Lidokain je pokazao neurotoksičnost na senzorne neurone koji su posledica direktnog delovanja na senzorne neurone i intracelularnog porasta jona kalcijuma uzrokovanog lidokainom. Lidokain je manje kardiotoksičan od bupivakaina. Neurotoksična dejstva uočena nakon intratekalne infuzije bila su dozno zavisna.

Nisu uočena značajna dejstva kod mladunaca SD pacova koji su dobijali lidokain.

Studije mutagenosti u kojima je korišćen *Ames* test nisu pružile dokaze o mutagenom potencijalu lidokaina ili njegovih metabolita.

Izuzetno osetljiv test hronične izloženosti velikim dozama metabolita lidokaina 2,6-ksilidina pokazao je maligne i benigne formacije, posebno u nosnoj šupljini, kod pacova koji su bili izloženi supstanci *in utero* i koji su ga dobijali nakon rođenja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Levomentol  
Cineol  
Glicerol (E422)  
Saharin-natrijum (E954)  
Limunska kiselina, monohidrat (E330)  
Etanol 96% (v/v)  
Voda, prečišćena

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 2 godine.  
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 3 meseca.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje leka je boca od tamnog stakla (tipa III) sa 30 mL rastvora, sa zatvaračem (sigurnosni „temper proof“ zatvarač ili zatvarač sa navojem) koji ima integrisan raspršivač u obliku pumpe i nastavak za aplikaciju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD  
Kneginje Zorke 2, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole: 515-01-02263-16-001

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

Datum prve dozvole: 01.12.2017.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Decembar, 2017.