

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Metoten®, 1 mg, obložene tablete



Metoten®, 5 mg, obložene tablete

INN: flufenazin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Metoten, 1 mg, obložene tablete:

Jedna obložena tableta sadrži 1 mg flufenazin-dihidrohlorida.

Metoten, 5 mg, obložene tablete:

Jedna obložena tableta sadrži 5 mg flufenazin-dihidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat i saharoza.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Metoten, 1 mg, obložene tablete:

Okrugle obložene tablete, ružičaste boje.

Metoten, 5 mg, obložene tablete:

Okrugle obložene tablete bele do sivobeke boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Metoten, tablete se koriste u lečenju:

- akutnih i hroničnih psihotičnih stanja, uključujući shizofreniju i manične i hipomanične poremećaje,
- umerene i teške anksioznosti,
- agitacije, praćene somatskim poremećajima ili anksiozno-depresivnim stanjima,
- hiperkinetičkih stanja sa agitacijom.

4.2. Doziranje i način primene

Dozu leka Metoten, tablete uvek određuje Vaš lekar.

Doza zavisi od bolesti i vrste simptoma i prilagođena je svakom pacijentu individualno. Lek Metoten ima veliku terapijsku širinu. Jako uznemirenim pacijentima mogu se propisati veoma velike doze.

Shizofrenija, manija, hipomanija i druge psihoze

Na početku terapije se propisuje od 2,5 mg do 10 mg dnevno, podeljeno u dve ili tri doze. Ako je potrebno, dnevna doza se može povećati do 20 mg, a izuzetno do 40 mg. Dnevne doze veće od 20 mg (10 mg za osobe starije životne dobi) treba primenjivati sa velikim oprezom. Za održavanje terapijskog efekta, obično je dovoljno obezbediti dnevnu dozu od 1 mg do 5 mg, koja se može primenjivati jednom dnevno.

Anksioznost i drugi nepsihотиčni poremećaji ponašanja

Kod ovih pacijenata preporučena doza je od 1 mg do 2 mg dnevno. Doza se može postepeno povećati na 4 mg dnevno. Za ove indikacije trajanje terapije je do tri meseca.

Stariji pacijenti

Shizofrenija, manija, hipomanija i druge psihoze

Preporučena doza je od 2,5 mg do 10 mg dnevno, podeljeno u dve do tri doze.

Anksioznost i drugi nepsihottični poremećaji ponašanja

Za većinu starijih pacijenata preporučuje se primena malih doza (1 mg do 2,5 mg dnevno).

Agitacija i starosne emocionalne smetnje

Preporučena doza je od 1 mg do 2,5 mg dnevno.

Svako lečenje po pravilu se započinje manjom dozom koja se postepeno povećava.

Pedijatrijska populacija

Lek Metoten se ne preporučuje kod dece i adolescenata zbog nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Preporučena doza kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 0,5 mL/s) je 2,5 mg do 5 mg.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Lek Metoten ne smeju uzimati pacijenti sa oštećenjima i oboljenjima jetre.

Način primene

Lek Metoten se može uzimati sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili na druge lekove iz grupe fenotiazina,
- potvrđeno ili suspektno supkortikalno oštećenje mozga,
- teški poremećaji svesti, teška cerebralna ateroskleroza, feohromocitom, teška bubrežna, srčana insuficijencija ili insuficijencija jetre,
- akutna intoksikacija depresorima CNS-a (alkohol, antidepresivi, antipsihotici, sedativi, anksiolitici, hipnotici i narkotici),
- postojeća krvna diskrazija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Metoten nije efikasan u terapiji poremećaja ponašanja kod osoba ometenih u mentalnom razvoju.

Povećan mortalitet kod starijih osoba sa demencijom

Podaci iz dve velike opservacione studije pokazali su da kod starijih osoba sa demencijom, lečenih antipsihoticima, postoji nešto veći rizik od smrtnog ishoda u poređenju sa osobama koje nisu lečene antipsihoticima. Nema dovoljno podataka za pouzdanu procenu stepena rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat.

Lek Metoten nije namenjen za lečenje poremećaja ponašanja povezanih sa demencijom.

Ovaj lek treba propisivati sa posebnim oprezom pacijentima sa epilepsijom, jer može da smanji prag za pojavu konvulzija i poveća intenzitet konvulzija ili da izazove generalizovani epileptični napad.

Dejstva na kardiovaskularni sistem

Flufenazin treba propisivati uz oprez osobama sa kardiovaskularnim oboljenjima ili produženim QT intervalom u porodičnoj anamnezi.

Treba biti oprezan prilikom primene ovog leka kod pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima (srčana insuficijencija, ishemijska bolest srca, teški poremećaji srčanog ritma), jer može da izazove sniženje krvnog pritiska. Ako dođe do velikog pada krvnog pritiska, pacijentu se ne sme dati adrenalin.

Tromboembolija

Kod primene antipsihotika zabeleženi su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Pošto pacijenti lečeni antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za pojavu VTE, potrebno je pre i tokom lečenja flufenazinom identifikovati sve te moguće faktore rizika i preduzeti odgovarajuće preventivne mere.

Kod pacijenata koji uzimaju flufenazin i kod kojih je planiran hirurški zahvat, postoji rizik da dođe do hipotenzivne reakcije, zbog čega je potrebno primeniti manju dozu anestetika ili depresora CNS-a.

Flufenazin se ne sme primenjivati kod pacijenata sa krvnom diskrazijom ili oštećenjem funkcije jetre i kod pacijenata koji primaju lekove koji dovode do sličnih poremećaja, jer se može javiti holestatski ikterus ili kombinovani holestatsko-hepatocelularni ikterus. Ikterus se obično razvije tokom prve dve do četiri nedelje od uvođenja terapije i nije uvek povezan sa dozom ili trajanjem terapije.

Potreban je oprez kod pacijenata sa tumorom dojke u anamnezi (iako ispitivanja nisu utvrdila povezanost između pojačane sekrecije prolaktina i tumora dojke tokom lečenja fenotiazinima).

Flufenazin treba propisivati uz oprez pacijentima sa bubrežnim oboljenjima.

Iscrpljenim pacijentima i pacijentima starije životne dobi treba propisivati najmanje, efikasne doze flufenazina, jer se kod ovih pacijenata neželjena dejstva mogu javiti češće.

Kao i kod svih fenotiazina i kod primene flufenazina se može razviti „tiha“ pneumonija.

Oprez je potreban i kod hipertireoidizma, teških plućnih bolesti, parkinsonizma, glaukoma uskog ugla, miastenije gravis i hipertrofije prostate.

Flufenazin se primenjuje uz oprez kod pacijenata koji su izloženi visokim spoljašnjim temperaturama ili organofosfatnim insekticidima.

S obzirom na to da su tokom lečenja flufenazinom prijavljeni pojedinačni slučajevi leukopenije, agranulocitoze, trombocitopenije, pancitopenije i eozinofilije, preporučuju se povremene laboratorijske kontrole krvne slike.

Kod pacijenata koji se leče antipsihoticima, uključujući flufenazin, može se javiti tardivna diskinezija. Zbog toga, kod pacijenata kod kojih je potrebno dugotrajno lečenje treba primeniti najmanju efikasnu dozu, uz redovno preispitivanje neophodnosti kontinuiranog lečenja. Ako se jave znaci tardivne diskinezije, terapija se mora prekinuti.

Kao i ostali antipsihotici i flufenazin se dovodi u vezu sa pojavom neuroleptičkog malignog sindroma. Ovaj retki idiosinkratski odgovor odlikuje se hipertermijom, mišićnom ukočenošću, akinezijom, sniženjem krvnog pritiska, stuporom i komom. Hipertermija je često rani znak tog sindroma. Potrebno je odmah obustaviti primenu antipsihotika i primeniti suportivne mere uz pažljivo praćenje stanja pacijenta.

Treba izbegavati istovremenu primenu flufenazina i drugih antipsihotika.

Ako se tokom terapije flufenazinom primenjuje i antiparkinsonik, posle naglog prestanka uzimanja flufenazina, propisani antiparkinsonik se mora uzimati još nekoliko dana.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Metoten sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu - nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju uzimati ovaj lek.

Lek Metoten sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju uzimati ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ako se uzima istovremeno sa alkoholom, antihistaminicima, antidepresivima, drugim antipsihoticima, sedativima, hipnoticima ili narkoticima, flufenazin može da pojača njihova inhibitorna dejstva na CNS.

Barbiturati, nebarbituratni hipnotici, karbamazepin, grizeofulvin, fenilbutazon i rifampicin pospešuju metabolizam fenotiazina, dok ga paracetamol, hloramfenikol, disulfiram, MAO inhibitori, triciklični antidepresivi, SSRI antidepresivi i oralni kontraceptivi inhibiraju.

Fenotiazini mogu povećati koncentraciju glukoze u krvi, jer imaju uticaja na metabolizam ugljenih hidrata. Zbog toga je kod pacijenata sa dijabetesom potrebno prilagoditi dozu antidiabetika.

Flufenazin umanjuje dejstvo adrenalina i drugih simpatikomimetika i redukuje dejstvo alfa-adrenergičkih blokatora na snižavanje krvnog pritiska.

Blokadom dopaminskih receptora smanjuje se antiparkinsonično dejstvo levodope.

Flufenazin može da smanji prag za pojavu konvulzija, tako da je prilikom istovremene primene neophodno prilagoditi dozu antiepileptika.

Kod istovremene primene sa antikoagulansima, flufenazin može da pojača njihovo dejstvo, zbog čega se preporučuje povremena kontrola protrombinskog vremena.

Flufenazin retko dovodi do pojave teške hipotenzije, a ako do toga dođe mora se intravenski primeniti noradrenalin. Adrenalin se ne sme primenjivati istovremeno sa fenotiazinima, jer u tom slučaju adrenalin ne dovodi do povećanja nego do smanjenja krvnog pritiska. Ovo se posebno mora imati u vidu tokom hirurških intervencija i primene anestezije.

Tokom terapije flufenazinom treba izbegavati istovremenu primenu lekova koji produžavaju QT interval, kao i lekova koji dovode do elektrolitnog disbalansa.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne može se isključiti postojanje rizika. Flufenazin se kod trudnica primenjuje samo ukoliko su prednosti za njihovo zdravlje veće od rizika za plod.

Kod novorođenčadi koja su tokom trećeg trimestra intrauterinog razvoja bila izložena antipsihoticima (uključujući i flufenazin), postoji rizik za pojavu neželjenih dejstava, uključujući i ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave leka, koji po rođenju mogu varirati po težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres i poremećaji hranjenja. Posledično takvu novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

Flufenazin se izlučuje u majčino mleko pa se zbog toga dojenje ne preporučuje tokom terapije ovim lekom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ovaj lek može u velikoj meri da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, na šta treba upozoriti pacijente. Lekar daje ocenu o sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama za svakog pacijenta ponaosob, prema njihovoj osnovnoj bolesti i efektima lečenja.

4.8. Neželjena dejstva

Prema učestalosti javljanja, neželjena dejstva koja se mogu javiti tokom lečenja flufenazinom, svrstana su u sledeće kategorije:

veoma često ($\geq 1/10$),
 često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),
 povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),
 retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$),
 veoma retko ($< 1/10\ 000$), ili
 nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake kategorije prema učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj težini.

	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznate učestalosti
Poremećaji krvi i limfnog sistema					leukopenija ¹ , agranulocitoza ¹ , trombocitopenija ¹ , eozinofilija ¹ , pancitopenija ¹
Poremećaji imunskog sistema				astma, laringealni edem i angioedem	
Endokrini poremećaji		ginekomastija, galaktoreja, poremećaji libida sa impotencijom, menstrualni poremećaji, lažno pozitivni test trudnoće			
Poremećaji metabolizma i ishrane		povećan apetit, povećanje telesne mase			
Psihijatrijski poremećaji			pospanost, letargija		nemir, agitacija i bizarni snovi, depresivna stanja, povećana sklonost suicidu
Poremećaji nervnog sistema	ekstrapiramidalni poremećaji (pseudo-parkinsonizam, distonija, akatizija, okulogirne krize, opistotonus,	glavobolja	neuroleptički maligni sindrom ³ sa hipertermijom, ukočenošću mišića, akinezijom,		

	hiperrefleksija), tardivna diskinezija ² (nevoljni pokreti jezika, lica, usta, usana, trupa i ekstremiteta)		snižanjem krvnog pritiska, stuporom i komom		
Poremećaji oka		zamućen vid, glaukom	zamućenje očnog sočiva ili rožnjače		
Kardiološki poremećaji		tahikardija	produženje QT intervala i T talasa, ventrikularne aritmije (ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija)	aritmija, fibrilacija	srčani zastoj, <i>torsades de pointes</i>
Vaskularni poremećaji		blaga hipertenzija, variranje krvnog pritiska			venska tromboembolija, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		nazalna kongestija			
Gastro- intestinalni poremećaji		nauzeja, gubitak apetita, salivacija, suvoća usta, opstipacija, paralitički ileus			
Hepatobilijarni poremećaji			holestatski ikterus		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		znojenje	pigmentacija kože, fotosenziti- vnost, alergijski dermatitis, urtikarija, seboreja, eritem, ekcem, eksfolijativni dermatitis		

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		poliurija, paraliza mokraćne bešike	noćna enureza, urinarna inkontinencija		
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					sindrom obustave leka kod novorođenčeta (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			prijapizam, poremećaji ejakulacije		

¹ Tokom terapije flufenazinom, preporučuje se povremena kontrola krvne slike (videti odeljak 4.4).

² Kao i kod svih antipsihotika, posle dugotrajnog lečenja flufenazinom često se javlja tardivna diskinezija (videti odeljak 4.4). Sindrom se ispoljava ritmičnim, nevoljnim pokretima jezika, lica, usta, usana, trupa i ekstremiteta. Tardivna diskinezija se češće javlja kod starijih osoba, pogotovu kod žena, ukoliko se flufenazin uzima u velikim dozama. Terapiju flufenazinom u tom slučaju treba prekinuti. Antiparkinsonici nisu efikasni u lečenju tardivne diskinezije.

³ Pojava neuroleptičkog sindroma povezuje se sa primenom antipsihotika, uključujući i flufenazin (videti odeljak 4.4). Ako dođe do razvoja ovog sindroma, terapija lekom Metoten se mora odmah prekinuti uz uvođenje neophodnih terapijskih mera.

Ostala neželjena dejstva

Prijavljeno je nekoliko naglih, neočekivanih i nerazjašnjenih smrtnih slučajeva kod hospitalizovanih pacijenata koji su primali fenotiazine (videti odeljak 4.4).

Ukoliko dođe do teških neželjenih dejstava, treba prekinuti primenu ovog leka.

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

Predoziranje ili intoksikacija može dovesti do teškog ekstrapiramidalnog poremećaja, velikog pada krvnog pritiska, hipotermije, urinarne retencije, elektrokardiografskih promena i poremećaja srčanog ritma sličnih smetnjama kod predoziranja kvinidinom, sedacije i poremećaja svesti koji mogu dovesti do gubitka svesti sa arefleksijom, konvulzijama i komom. Ne postoji specifični antidot. Lečenje je simptomatsko, uz lavažu želuca, primenu aktivnog uglja i laksativa. Stanje pacijenta treba pažljivo pratiti. Kod aritmija su indikovani natrijum bikarbonat i magnezijum sulfat. Ekstrapiramidalni poremećaji se leče antiparkinsonicima. U slučaju naglašene hipotenzije pacijentu se sme primeniti samo noradrenalin, jer bi primena adrenalina dovela do dodatnog sniženja krvnog pritiska.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antipsihotici; fenotiazini sa strukturom piperazina

ATC šifra: N05AB02

Flufenazin je snažan fenotiazinski antipsihotik koji pripada grupi klasičnih antipsihotika.

Shizofrenija je povezana sa povećanom osetljivošću dopaminskih receptora. Flufenazin u većoj meri u odnosu na druge tipične antipsihotike, blokira dopaminske receptore D₂ i D₁ u mozgu.

Kao i drugi antipsihotici, ali u manjem stepenu, flufenazin blokira i serotoninske receptore 5HT₂ i 5HT₁, alfa-1 adrenergičke receptore, histaminske H₁ i holinergičke muskarinske receptore, zbog čega su antiholinergični i sedativni efekti manje izraženi u odnosu na druge klasične antipsihotike. Do blokade dopaminskih receptora dolazi u sva tri dopaminska sistema – nigrostrijatnom, mezolimbikom i tuberoinfundibularnom, zbog čega se pored kliničke efikasnosti javljaju i različita neželjena dejstva, posebno ekstrapiramidalna, kao i pojačana sekrecija prolaktina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Nakon oralne primene flufenazin-dihidrohlorid se brzo resorbuje, pri čemu kod pojedinih pacijenata postoje razlike u resorpciji u gastrointestinalnom traktu. Više od 50% flufenazina se razgrađuje u prvom prolasku kroz jetru. Najveće koncentracije u plazmi postižu se u roku od tri sata. Terapijske koncentracije u plazmi (navedene u brojnim izveštajima) u proseku su između 1 nanograma/mL i 4 nanograma/mL, a neželjena dejstva su opisana pri koncentraciji od 2,7 nanograma/mL. Više od 90% flufenazina se vezuje za proteine plazme. Biološko poluvreme u plazmi je 16,4 sata ± 13,3 sata nakon oralne, odnosno parenteralne primene.

Biotransformacija i ekskrecija

Flufenazin se metaboliše u jetri. Šezdeset procenata oralne doze se eliminiše fecesom za sedam dana dok se dvadeset procenata eliminiše urinom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije akutne toksičnosti na različitim životinjskim vrstama, pokazale su veliku toksičnost flufenazina. Kod miševa je posle oralne primene LD₅₀ bila 220 mg/kg. Ciljni organ toksičnosti bio je centralni nervni sistem. Dugotrajna primena flufenazina (do jedne godine) kod pacova, u dozama od 1 mg/kg/dnevno ili više, dovela je do promena u ponašanju koje su se ispoljile kao promena u reaktivnosti centralnog nervnog sistema.

U studijama reproduktivne toksičnosti nije bilo promena u embrionima pacova koji su primali 100 mg/kg/dnevno flufenazin hidrohlorida ili 25 mg/kg dnevno flufenazin dekanata. Nema dokaza da flufenazin izaziva teratogene efekte kod pacova i kunića, dok je kod miševa opisan rascep nepca, a kod embriona pileta brojne anomalije. Flufenazin izaziva inhibiciju kalmodulina, što dovodi do promena u funkciji sperme na laboratorijskim životinjama.

Pretklinička ispitivanja nisu pokazala mutagena i karcinogena dejstva flufenazina.

Pretklinički efekti su dobijeni samo pri ekspozicijskim dozama koje su bile mnogo veće u odnosu na najveće doze kojima su izloženi ljudi, što ukazuje na mali značaj za kliničku primenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Metoten, 1 mg, obložene tablete:

Jezgro tablete:

- laktoza, monohidrat,
- celuloza, mikrokristalna,
- magnezijum-stearat,
- talk,
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.

Obloga tablete:

- akacija, sušena raspršivanjem
- saharoza
- saharoza, prašak
- eritrozín lak (E 127, C.I. 45430:1)
- titan-dioksid (E 171, C.I. 77891)
- talk
- makrogol 6000
- povidon K 25

Metoten, 5 mg, obložene tablete:

Jezgro tablete:

- laktoza, monohidrat
- celuloza, mikrokristalna
- magnezijum-stearat
- talk
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Obloga tablete:

- akacija, sušena raspršivanjem
- saharoza
- saharoza, prašak
- titan-dioksid (E 171, C.I.77891)
- talk
- makrogol 6000
- povidon K 25

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 5 godina.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 3 meseca.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Metoten, 1 mg, obložene tablete:

Unutrašnje pakovanje je plastična bočica (HDPE) bele boje, zatvorena belim LDPE zatvaračem, sa 25 obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastična bočica sa 25 obloženih tableta i Uputstvo za lek.

Metoten, 5 mg, obložene tablete:

Unutrašnje pakovanje je plastična bočica (HDPE) bele boje, zatvorena belim LDPE zatvaračem, sa 25 obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 plastična bočica sa 25 obloženih tableta 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb,
Vršac

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

Metoten, 1 mg, obložene tablete: 515-01-03247-21-001

Metoten, 5 mg, obložene tablete: 515-01-03248-21-001

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

Metoten, 1 mg, obložene tablete
Datum prve dozvole: 25.03.1994.

Metoten, 5 mg, obložene tablete:
Datum prve dozvole: 25.07.1995.

Metoten, 1 mg, obložene tablete
Datum poslednje obnove dozvole: 01.09.2022.

Metoten, 5 mg, obložene tablete:
Datum poslednje obnove dozvole: 01.09.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2022.