

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pliaglis 70 mg/g + 70 mg/g krém

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý gram krému obsahuje 70 mg lidokaínu a 70 mg tetrakaínu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každý gram krému obsahuje 0,5 mg metyl-parahydroxybenzoátu (E218) a 0,1 mg propyl-parahydroxybenzoátu (E216).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Krém.

Biely až sivobiely viskózný krém.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Pliaglis je indikovaný dospelým na navodenie lokálnej dermálnej anestézie na neporušenej koži pred dermatologickými zákrokmi.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Použitie u dospelých a starších:

Pri dermatologických zákrokoch, ako je ošetrovanie pulzným farbivovým laserom, laserová epilácia, neablatívny laserový resurfacing, injekčné dermálne výplne a cievny prístup, sa má Pliaglis aplikovať na neporušenú kožu v hrúbke približne 1 mm počas 30 minút (približne 1,3 g krému na 10 cm<sup>2</sup>). Pred zákrokom je potrebné po požadovanom čase z kože odstrániť vrstvu zaschnutého krému.

Pri dermatologických zákrokoch, ako je laserové odstránenie tetovania a laserová ablácia žíl dolných končatín, sa má Pliaglis aplikovať na neporušenú kožu v hrúbke približne 1 mm počas 60 minút (približne 1,3 g krému na 10 cm<sup>2</sup>). Pred zákrokom je potrebné po požadovanom čase z pokožky odstrániť vrstvu zaschnutého krému.

<b>Plocha ošetrovaného miesta (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>Približná hmotnosť použitého Pliaglisu (g)</b>	
10	1,3	2 špičky prsta
50	6,5	Polovica obsahu 15 g tuby
100	13	Celý obsah 15 g tuby
200	26	Celý obsah 30 g tuby
400	52	Celý obsah dvoch 30 g túb

Maximálna aplikačná plocha nemá presiahnuť 400 cm<sup>2</sup>.

#### Porucha funkcie pečene, obličiek a srdca

U pacientov s poruchou funkcie pečene, obličiek a srdca sa má Pliaglis používať opatrne (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Pliaglisu u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Preto sa používanie Pliaglisu u detí a dospelých neodporúča.

#### Spôsob podávania

Pliaglis je určený na použitie u jedného pacienta.

Len na dermálne použitie.

#### *Opatrenia, ktoré je potrebné dodržiavať pri manipulácii alebo podaní lieku*

Pri zákrokoch na tvári majú aplikovať Pliaglis zdravotnícki pracovníci. Pri zákrokoch na akejkoľvek inej časti tela majú aplikovať Pliaglis zdravotnícki pracovníci alebo pacienti, ktorí boli primerane poučení o vhodnej aplikačnej technike.

Ako prevencia kontaktnej dermatitídy sa pacientom a zdravotníckym pracovníkom odporúča vyhýbať sa priamemu kontaktu s krémom alebo kožou pokrytou krémom.

Pliaglis sa nemá nikdy nanášať prstami.

Pliaglis sa má aplikovať iba nástrojom s plochým povrchom, ako je špachtľa alebo lopatka na jazyk.

Po odstránení a likvidácii vrstvy zaschnutého krému si treba ihneď umyť ruky.

Ošetrovaná oblasť sa nemá prekryvať okluzívnym obvazom.

Ďalšie pokyny na manipuláciu a likvidáciu lieku, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na lidokaín, tetrakaín, iné anestetiká amidového alebo esterového typu, na kyselinu para-aminobenzoovú (známy vedľajší produkt metabolizmu tetrakaínu), metyl-parahydroxybenzoát (E218), propyl-parahydroxybenzoát (E216) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pliaglis sa nemá používať na sliznice alebo na porušenú či podráždenú kožu.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Treba sa vyhnúť kontaktu s očami. Pri testovaní podobných prípravkov na zvieratách boli pozorované závažné lézie rohovky. Pliaglis sa má používať v blízkosti očí opatrne. Ak sa Pliaglis dostane do kontaktu s okom, oko sa má okamžite vypláchnuť vodou alebo fyziologickým roztokom a má sa chrániť, kým sa neobnoví jeho citlivosť.

Po odstránení Pliaglisu treba všetky zvyšky krému opatrne utrieť gázou.

Pred odstránením Pliaglisu z kože sa nemá ošetrovaná oblasť prekryvať.

Pliaglis sa nemá aplikovať dlhšie, ako sa odporúča v časti 4.2.

Dlhší čas aplikácie alebo väčšia aplikačná plocha, ako sa odporúča, môže viesť k zvýšenej absorpcii lidokaínu a tetrakaínu do systémového obehu so sprievodnými závažnými systémovými účinkami.

Môžu sa vyskytnúť zriedkavé alergické alebo anafylaktoidné reakcie súvisiace s lidokaínom, tetrakaínom alebo inými zložkami Pliaglisu. Tetrakaín sa spája s vyšším výskytom takýchto reakcií ako lidokaín. Pozri časť 4.8.

Niektoré lokálne anestetiká, vrátane tetrakaínu, sa spájajú s methemoglobinémiou. Riziko methemoglobinémie je najväčšie u pacientov s vrodenou alebo idiopatickou methemoglobinémiou. V skúšaníach s Pliaglisom sa methemoglobinémiá nehlásila. Treba však postupovať opatrne, aby sa zabezpečilo, že dávky, aplikačné plochy a trvanie aplikácie sú v súlade s odporúčaniami pre zamýšľanú populáciu.

Ukázalo sa, že lidokaín inhibuje rast vírusov a baktérií. Účinok krému s obsahom lidokaínu a tetrakaínu na intradermálne injekcie živých vakcín sa nestanovil. Preto sa neodporúča používať ho pred injekciou živých vakcín.

U pacientov s poruchou funkcie pečene, obličiek alebo srdca a u osôb so zvýšenou citlivosťou na systémové obehové účinky lidokaínu a tetrakaínu, ako sú akútne chorí alebo oslabení pacienti, sa má Pliaglis používať opatrne.

Pacienti musia venovať zvýšenú pozornosť tomu, aby sa počas trvania lokálneho anestetického účinku Pliaglisu vyhli neúmyselnému poraneniu kože (škriabaním, trením alebo vystavením extrémnym teplotám).

Pliaglis obsahuje metyl-parahydroxybenzoát (E218) a propyl-parahydroxybenzoát (E216), ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Ak sa Pliaglis aplikuje pacientom, ktorí dostávajú antiarytmiká triedy I (ako je chinidín, dizopyramid, tokainid a mexiletín) a antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón) alebo iné lieky obsahujúce lokálne anestetiká, má sa zväziť riziko dodatočnej systémovej toxicity. Interakcie po náležitom použití Pliaglisu sú nepravdepodobné, pretože po lokálnom podaní odporúčaných dávok Pliaglisu sa v plazme nachádzajú len nízke koncentrácie lidokaínu a tetrakaínu (pozri časť 5.2).

Pacienti užívajúci lieky spájané s methemoglobinémiou vyvolanou liekmi, ako sú fonamidy, naftalén, nitráty a dusitany, nitrofurantoin, nitroglycerín, nitroprusid, pamachín a chinín, sú vystavení väčšiemu riziku rozvoja methemoglobinémie.

Pri používaní Pliaglisu súbežne s inými liekmi obsahujúcimi lidokaín a/alebo tetrakaín sa musia zväziť kumulatívne dávky zo všetkých liekových foriem.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití Pliaglisu počas gravidity. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky tetrakaínu z hľadiska reprodukčnej toxicity. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity lidokaínu (pozri časť 5.3). Pri použití u tehotných žien je potrebná opatrnosť.

##### Dojčenie

Lidokaín a tetrakaín sa vylučujú do ľudského mlieka, ale pri odporúčaných dávkach Pliaglisu sa predpokladajú len malé účinky na dojčených novorodencov/dojčatá.

Pliaglis sa preto môže používať aj počas dojčenia, ak sa neaplikuje na prsia.

### Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o vplyve použitia lidokaínu a tetrakaínu na fertilitu u ľudí.

V štúdiách na zvieratách sa vplyv lidokaínu ani tetrakaínu na fertilitu nepreukázal.

## 4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve Pliaglisu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pliaglis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

V klinických skúšaníach s Pliaglisom boli veľmi častými nežiaducimi udalosťami lokalizované kožné reakcie v mieste aplikácie, boli však vo všeobecnosti mierne a prechodné. Nižšie uvedené nežiaduce účinky zahŕňajú nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, ako aj erytém, kožný edém a zmenu farby kože hodnotené podľa stupníc kožnej reakcie. Nežiaduce reakcie v mieste aplikácie, ktoré sa vyskytli u viac ako 10 % pacientov, boli erytém a zmena farby kože. Častou nežiaducou reakciou bol kožný edém. Všetky ostatné nežiaduce reakcie sa vyskytli u menej ako 1 % pacientov.

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke nižšie sú klasifikované podľa tried orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov). Väčšina nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke nižšie sa vyskytla v mieste aplikácie krému.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie, vrátane prejavov lokálnej tolerancie				
	Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy nervového systému				Parestézia	
Poruchy oka				Edém viečka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Erytém Zmena farby kože	Edém kože	Pruritus Bolesť kože	Bledosť Pocit pálenia kože Edém tváre Exfoliácia kože Podráždenie kože	Urtikária
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			Bolesť		

Môžu sa vyskytnúť zriedkavé alergické alebo anafylaktoidné reakcie spojené s lidokaínom a tetrakaínom alebo inými zložkami Pliaglisu. Pozri časť 4.4.

Systémové nežiaduce reakcie po náležitom použití Pliaglisu sú nepravdepodobné, pretože dávky lidokaínu a tetrakaínu, ktoré sa absorbujú, sú malé (pozri časť 5.2).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Predávkovanie Pliaglisom je nepravdepodobné, ale prejavy systémovej toxicity budú svojou povahou podobné tým, ktoré sa pozorujú po podaní iných lokálnych anestetík, t. j. excitačné symptómy CNS a v závažných prípadoch útlm CNS a myokardu.

Ak dôjde k predávkovaniu, pacienti musia byť pod stálym dohľadom. Závažné neurologické symptómy (záchvaty, útlm CNS) môžu začať už pri plazmatickej koncentrácii lidokaínu 1 000 ng/ml. Toxické hladiny lidokaínu (> 5000 ng/ml) spôsobujú CNS toxicitu vrátane rizika záchvatov. Prejavy predávkovania vyžadujú symptomatickú liečbu, napríklad asistovanú ventiláciu a spazmolytiká. Dialýza má pri liečbe akútneho predávkovania lidokaínom alebo tetrakaínom zanedbateľný význam. Vzhľadom na pomalú systémovú absorpciu je potrebné pacienta so symptómami toxicity sledovať ešte niekoľko hodín po liečbe týchto symptómov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: lokálne anestetiká, amidy, ATC kód: N01BB52

#### Mechanizmus účinku

Pliaglis navodzuje lokálnu dermálnu anestéziu pri aplikácii na neporušenú kožu uvoľňovaním lidokaínu a tetrakaínu do epidermálnych a dermálnych vrstiev kože s akumuláciou lidokaínu a tetrakaínu v oblasti dermálnych receptorov bolesti a nervových zakončení. Lidokaín aj tetrakaín blokujú sodíkové iónové kanály potrebné na spustenie a vedenie impulzov, čo vedie k lokálnej anestézii. Stupeň anestézie závisí od času aplikácie.

#### Farmakodynamické účinky

V klinickej farmakodynamickej štúdii (tzv. pinprick test, N = 40) sa ukázalo, že priemerná a stredná doba trvania anestézie je 9,4 a 11 hodín, v uvedenom poradí, s minimálnym trvaním 2 hodiny a maximálnym odhadovaným trvaním 13 hodín.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Pliaglisu sa hodnotili v 12 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III, ktoré zahŕňali celkovo 669 dospelých pacientov pred rôznymi dermatologickými zákrokmi.

Pliaglis a placebo boli aplikované na 2 porovnateľné ošetrované plochy po dobu 30 minút pri dermatologických zákrokoch zahŕňajúcich injekčné dermálne výplne, laserovú epiláciu, neablatívny laserový resurfacing, ošetrovanie pulzným farbivovým laserom (2 skúšania s 20-minútovou aplikáciou) a cievny prístup. Krém bol aplikovaný na 60 minút pred laserovým odstránením tetovania a laserovou abláciou žíl dolných končatín. Ošetrovanie Pliaglisom viedlo k štatisticky významne menšej bolesti v porovnaní s placebom v každom skúšaní, čo bolo stanovené účastníkmi pomocou 100 mm vizuálnej analógovej stupnice (VAS), s výnimkou skúšania 1 cievneho prístupu, v ktorom nebola účinnosť Pliaglisu preukázaná.

Tabuľka 1: Súhrn klinických skúšaní fázy III pre Pliaglis

Dermatologický zákrok	Počet pacientov	Pliaglis priemerné VAS (mm)	Placebo priemerné VAS (mm)	Hodnota p (Pliaglis vs. placebo)
20 alebo 30 min aplikácia				
Ošetrovanie pulzným farbivovým laserom (20', skúšanie 1)	80	16	31	p < 0,001
Ošetrovanie pulzným farbivovým laserom (20', skúšanie 2)	60	16	36	p < 0,001
Laserová epilácia (30')	50	23	32	p = 0,017
Neablatívny laserový resurfacing (30', skúšanie 1)	54	21	38	p < 0,0001
Neablatívny laserový resurfacing (30', skúšanie 2)	40	31	55	p < 0,001
Injekčné dermálne výplne (30')	70	24	37	p < 0,0001
Kolagénové injekcie (30')	52	23	40	p < 0,001
Cievny prístup (skúšanie 1)	55	30	32	p = 0,691
Cievny prístup (skúšanie 2)	55	16	30	p = 0,004
60 min aplikácia				
Laserové odstránenie tetovania (skúšanie 1)	30	43	66	p = 0,001
Laserové odstránenie tetovania (skúšanie 2)	63	39	59	p < 0,0001
Laserová ablácia žíl dolných končatín	60	27	43	p < 0,001

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pliaglisom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre lokálnu anestéziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Systémová expozícia oboch liečiv závisí od dávky, trvania aplikácie, hrúbky kože (líši sa medzi rôznymi časťami tela) a stavu kože.

U dospelých vedie aplikácia 59 g Pliaglisu na 400 cm<sup>2</sup> počas až 120 minút k priemernej maximálnej plazmatickej koncentrácii lidokaínu 139 ng/ml s maximálnou plazmatickou koncentraciou 220 ng/ml. Systémová expozícia lidokaínu meraná pomocou C<sub>max</sub> a AUC<sub>0-24</sub> bola úmerná ploche aplikácie a zvyšovala sa s dobou aplikácie až do 60 minút. C<sub>max</sub> bola úmerná percentu pokrytej plochy povrchu tela, s 2,5 % pokrytím (400 cm<sup>2</sup>) počas 30 minút, čím sa dosiahla maximálna koncentrácia lidokaínu približne 60 ng/ml. Plazmatické hladiny tetrakaínu u dospelých neboli merateľné (< 0,9 ng/ml).

### Distribúcia

Po intravenóznom podaní zdravým dobrovoľníkom je distribučný objem v rovnovážnom stave približne 0,8 až 1,3 l/kg. Približne 75 % lidokaínu sa viaže na plazmatické proteíny (predovšetkým alfa-1-kyslý glykoproteín). Distribučné objemy a väzba na proteíny neboli pre tetrakaín stanovené kvôli jeho rýchlej hydrolyze v plazme.

### Biotransformácia a eliminácia

Lidokaín sa eliminuje hlavne metabolizmom. Konverzia na monoetylglycínxylylidid (MEGX) a ďalej na glycínxylylidid (GX) je sprostredkovaná prevažne CYP1A2 a v menšej miere CYP3A4. MEGX sa metabolizuje aj na 2,6-xylylidín. 2,6-xylylidín sa ďalej metabolizuje prostredníctvom CYP2A6 na 4-hydroxy-2,6-xylylidín, ktorý tvorí hlavný metabolit v moči (80 %) a vylučuje sa ako konjugát. MEGX má farmakologickú aktivitu podobnú lidokaínu, zatiaľ čo GX má menšiu farmakologickú aktivitu.



Tetrakaín podlieha rýchlej hydrolyze plazmatickými esterázami. Medzi primárne metabolity tetrakaínu patrí kyselina para-aminobenzoová a dietylaminoetanol, oba majú nešpecifikovanú aktivitu.

Nie je známe do akej miery sa lidokaín a tetrakaín metabolizujú v koži. Lidokaín a jeho metabolity sa vylučujú obličkami. Viac ako 98 % absorbovanej dávky lidokaínu sa nachádza v moči ako metabolity alebo materská látka. U dospelých sa vylučuje v nezmenenej forme menej ako 10 % lidokaínu a u novorodencov sa vylučuje v nezmenenej forme približne 20 %. Systémový klírens je približne 8 – 10 ml/min/kg.

Priemerný polčas eliminácie lidokaínu z plazmy po intravenóznom podaní je približne 1,8 hodiny. Priemerný polčas eliminácie lidokaínu z plazmy po 30 minútach lokálnej aplikácie 9 g (200 cm<sup>2</sup>) Pliaglisu je až 12,1 hodiny, čo naznačuje nahromadenie lidokaínu v koži s následným uvoľnením lieku do systémového obehu. Polčas a klírens tetrakaínu neboli u ľudí stanovené, ale hydrolyza v plazme je rýchla.

#### Starší

Po aplikácii 31 g Pliaglisu na 400 cm<sup>2</sup> počas 60 minút (n = 12) boli priemerné maximálne plazmatické hladiny lidokaínu 48 ng/ml u starších pacientov (vo veku 65 – 78 rokov). Tieto hladiny sú podobné alebo nižšie ako hladiny u mladších pacientov používajúcich podobné množstvá Pliaglisu.

#### Porucha funkcie srdca, obličiek a pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické farmakokinetické skúšania u osôb s poruchou funkcie srdca, obličiek alebo pečene. U pacientov so srdcovou alebo hepatálnou dysfunkciou sa môže polčas lidokaínu predĺžiť. Tetrakaín nemá stanovený žiadny polčas kvôli svojej rýchlej hydrolyze v plazme.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

#### Reprodukčná toxikológia

Lidokaín: U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu samcov a samíc. V štúdiách embryonálneho/fetálneho vývinu potkanov a králikov s dávkovaním počas organogenézy sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. Štúdie na zvieratách sú však neúplné, pokiaľ ide o účinky na graviditu, pôrod alebo postnatálny vývin.

Tetrakaín: U potkanov sa nepozorovali žiadne účinky na fertilitu. V štúdiách embryonálneho/fetálneho vývinu potkanov a králikov s dávkovaním počas organogenézy sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U mláďat potkanov liečených dávkou toxickou pre matku počas neskorkej gravidity a laktácie sa nepozorovali žiadne účinky. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o systémovej expozícii u potkanov, nemožno vykonať žiadne porovnanie s expozíciou u ľudí.

Lidokaín a tetrakaín: V štúdiách embryonálneho/fetálneho vývinu s dávkovaním počas organogenézy sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky.

#### Genotoxicita a karcinogenita

Štúdie genotoxicity lidokaínu a tetrakaínu boli negatívne. Karcinogenita lidokaínu a tetrakaínu sa neskúmala. Metabolit lidokaínu 2,6-xylidín má genotoxický potenciál *in vitro*. V štúdiu karcinogenity u potkanov s expozíciou 2,6-xylidínu *in utero* a postnatálne a počas celého života boli pozorované nádory v nosovej dutine, podkoží a pečeni. Klinický význam nádorových nálezov pri krátkodobom/intermitentnom/topickom používaní lidokaínu nie je známy. Berúc do úvahy krátke trvanie liečby Pliaglisom, karcinogénne účinky sa neočakávajú.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý  
čistená voda  
polyvinylalkohol  
biela vazelína  
sorbitan-palmitát  
metyl-parahydroxybenzoát (E218)  
propyl-parahydroxybenzoát (E216)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.  
Spotrebujte do 3 mesiacov po prvom otvorení. Odporúča sa, aby bol dátum otvorenia uvedený na obale.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C), aj po otvorení.

Neuchovávajúte v mrazničke.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Laminátová tuba s HDPE hrdlom a polypropylénovým skrutkovacím uzáverom. Každá tuba obsahuje 15 g alebo 30 g krému.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

01/0040/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:



**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2024