

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Epiduo 1 mg/g + 25 mg/g gel

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram gela sadržava:

1 mg (0,1 % w/w) adapalena

benzoilperoksid, vodeni, što odgovara 25 mg (2,5 % w/w) benzoilperoksida, bezvodnog

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: propilenglikol (E1520) 40 mg/g (4,00 %).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gel.

Bijeli do lagano žućkasti neproziran gel.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Epiduo gel indiciran je za topikalno liječenje *Acne vulgaris* kada su prisutni komedoni, papule i pustule (vidjeti dio 5.1).

Epiduo je indiciran u odraslih, adolescenata i djece u dobi od devet godina i više.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Epiduo gel potrebno je primijeniti na cijelo područje zahvaćeno aknama jednom dnevno navečer na čistu i suhu kožu. Potrebno je vrhovima prstiju primijeniti tanak sloj gela izbjegavajući pritom oči i usne (vidjeti dio 4.4).

Ako se pojavi iritacija, bolesniku treba preporučiti da primjenjuje nekomedogene proizvode za hidraciju kože, smanji učestalost primjene lijeka (npr. svaki drugi dan), privremeno prekine primjenu ili u potpunosti prestane primjenjivati lijek.

Trajanje liječenja određuje liječnik na temelju kliničkog stanja. Rani znakovi kliničkog poboljšanja obično se javljaju nakon jednog do četiri tjedna liječenja.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epiduo nije ispitivana u djece mlađe od 9 godina.

#### 4.3. Kontraindikacije

- trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- žene koje planiraju trudnoću (vidjeti dio 4.6)
- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Epiduo gel ne smije se primjenjivati na oštećenu kožu: razderanu (posjekotine ili ogrebotine), ekcematoznu ili kožu s opeklinama od sunca.

Epiduo ne smije doći u dodir s očima, usnama, nosnicama ili sluznicama. Ako proizvod dospije u oči, potrebno ga je odmah isprati toplom vodom.

Ovaj lijek sadrži 40 mg propilenglikola (E1520) u jednom gramu, što odgovara 4 % w/w.

U slučaju pojave reakcije koja ukazuje na osjetljivost na bilo koju tvar, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Epiduo.

Potrebno je izbjegavati pretjerano izlaganje suncu i UV zračenju.

Epiduo ne smije doći u dodir ni s kakvim obojenim materijalima, uključujući kosu i obojene tkanine, jer može dovesti do izbjeljivanja i diskoloracije.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Epiduo.

Iz prethodnog iskustva s adapalenom i benzoilperoksidom, ne postoje poznate interakcije s ostalim lijekovima koji se mogu primjenjivati na koži i istodobno s lijekom Epiduo. Međutim, drugi retinoidi ili benzoilperoksid ili lijekovi sličnog načina djelovanja ne smiju se primjenjivati istodobno. Potreban je oprez ako se primjenjuju kozmetički proizvodi s deskvamacijskim, nadražujućim ili isušujućim učinkom jer mogu prouzročiti dodatne iritirajuće učinke s lijekom Epiduo.

Apsorpcija adapalena kroz kožu ljudi je niska (vidjeti dio 5.2), stoga je interakcija sa sistemskim lijekovima malo vjerojatna.

Perkutana penetracija benzoilperoksida u kožu je niska i djelatna se tvar u potpunosti metabolizira u benzoatnu kiselinu koja se brzo eliminira. Mogućnost interakcije benzoatne kiseline sa sistemskim lijekovima je stoga malo vjerojatna.

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

Peroralno primijenjeni retinoidi povezani su s kongenitalnim malformacijama. Kada se topikalni retinoidi primjenjuju u skladu s informacijama o lijeku, u načelu se smatra da dovode do male sistemske izloženosti zbog minimalne apsorpcije kroz kožu. Međutim, određeni faktori (npr. oštećena kožna barijera, prekomjerna uporaba) mogu doprinijeti povećanoj sistemske izloženosti.

##### Trudnoća

Epiduo je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3) tijekom trudnoće i u žena koje planiraju trudnoću.

Nema podataka ili su podaci o topikalnoj primjeni adapalena u trudnica ograničeni.

Ispitivanja lijeka na životinjama primjenom kroz usta pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokoj sistemske izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Kliničko iskustvo s lokalnom primjenom adapalena i benzoilperoksida u trudnoći je ograničeno.

Ako se ovaj lijek primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, liječenje se mora prekinuti.

#### Dojenje

Nisu provedena ispitivanja o izlučivanju u mlijeko životinja ili ljudi nakon primjene lijeka Epiduo (adapalen/benzoilperoksid) gel na kožu.

Ne očekuju se učinci na dojenju djecu jer je sistemska izloženost dojilja lijeku Epiduo zanemariva. Epiduo se može primjenjivati tijekom dojenja.

Kako bi se izbjegla kontaktna izloženost dojenčeta, potrebno je izbjegavati primjenu lijeka Epiduo na prsima ako se lijek primjenjuje tijekom dojenja.

#### Plodnost

Ispitivanja plodnosti na ljudima s lijekom Epiduo gel nisu provedena.

Međutim, učinci adapalena ili benzoilperoksida na plodnost nisu utvrđeni u reproduktivnim studijama provedenim na štakorima (vidjeti dio 5.3).

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije značajno.

### **4.8. Nuspojave**

Epiduo može izazvati sljedeće nuspojave na mjestu primjene:

<b>Organski sustav (MedDRA)</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Poremećaji oka	Nepoznato* ( ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Edem vjeđe
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato* ( ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Anafilaktička reakcija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Stezanje u grlu, dispneja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Suha koža, nadražujući kontaktni dermatitis, iritacija kože, osjećaj žarenja na koži, eritem, ekfolijacija (ljuštenje) kože
	Manje često ( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )	Pruritus, opekline od sunca
	Nepoznato* (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)	Alergijski kontaktni dermatitis, oticanje lica, bol kože (bockajuća bol), mjehurići (vezikule), promjena boje kože (hiperpigmentacija i hipopigmentacija), urtikarija, opekline na mjestu primjene**

\* Podaci postmarketinškog praćenja

\*\* U većini slučajeva „opekline na mjestu primjene” bile su površinske opekline, ali prijavljeni su i slučajevi opeklina drugog stupnja ili teških opeklina.

Ako se iritacija kože pojavi nakon primjene lijeka Epiduo, intenzitet je uglavnom blag ili umjeren, uz znakove i simptome lokalne podnošljivosti (eritem, suhoća, ljuštenje, žarenje i bol kože (bockajuća bol) koji kulminiraju u prvom tjednu, a zatim spontano jenjavaju.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### 4.9. Predoziranje

Epiduo je namijenjen isključivo za primjenu na kožu jednom dnevno.

U slučaju nenamjernog gutanja potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere simptomatskog liječenja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: D10A Pripravci za liječenje akni za lokalnu primjenu

D10AD Retinoidi za lokalnu primjenu

ATK oznaka: D10AD53

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Epiduo sadrži dvije djelatne tvari koje djeluju kroz različite, ali komplementarne mehanizme djelovanja.

- **Adapalen:** adapalen je kemijski stabilan derivat naftojeve kiseline djelovanja sličnog retinoidima. Biokemijska i farmakološka istraživanja profila ukazala su da adapalen djeluje na patologiju *Acne vulgaris*: adapalen je potentan modulator stanične diferencijacije i keratinizacije i ima protuupalna svojstva. Adapalen se veže mehanički na specifične nuklearne receptore retinoične kiseline. Dostupni podaci ukazuju na to da topikalna primjena adapalena normalizira diferencijaciju folikularnih epitelnih stanica i rezultira smanjenjem stvaranja mikrokomedona. Adapalen inhibira kemotaktičke (usmjerene) i kemokinetičke (nasumične) odgovore humanih polimorfonuklearnih leukocita u *in vitro* pokusnim modelima; adapalen također inhibira pretvorbu arahidonske kiseline u upalne medijatore. *In vitro* ispitivanja ukazala su na inhibiciju AP-1 faktora i inhibiciju ekspresije *toll-like* receptora 2. Ovaj profil ukazuje da je stanični posredovana upalna komponenta akni smanjena uz adapalen.
- **Benzoilperoksid:** pokazalo se da benzoilperoksid ima antimikrobno djelovanje, naročito protiv *Cutibacterium acnes*, bakterije koja je abnormalno prisutna u aknom zahvaćenoj pilosebacealnoj jedinici. Mehanizam djelovanja benzoilperoksida objašnjava se njegovom visokom lipofilnom aktivnošću, koja mu omogućuje prodiranje kroz epidermis u bakterijske i keratinocitne stanične membrane pilosebacealne jedinice. Benzoilperoksid je poznat kao vrlo učinkovito antibakterijsko sredstvo širokog spektra u liječenju *Acne vulgaris*. Dokazano je da ima baktericidni učinak stvaranjem slobodnih radikala koji oksidiraju proteine i druge bitne stanične komponente u stijenci bakterije. Minimalna inhibitorna koncentracija benzoilperoksida je baktericidna i pokazala je učinkovitost na

sojeve *C. acnes* koji su osjetljivi i otporni na antibiotike. Osim toga, pokazalo se da benzoilperoksid ima ekfolijativno i keratolitičko djelovanje.

#### Klinička učinkovitost lijeka Epiduo u bolesnika u dobi od 12 godina i više

Sigurnost i djelotvornost lijeka Epiduo primijenjenog jednom dnevno za liječenje *Acne vulgaris* procijenjeni su u dva multicentrična, kontrolirana klinička ispitivanja sličnog dizajna u trajanju od 12 tjedana usporedbom lijeka Epiduo s njegovim pojedinačnim djelatnim tvarima, adapalenom i benzoilperoksidom, i s podlogom gela u bolesnika oboljelih od akni. U ispitivanje 1 i ispitivanje 2 bilo je uključeno 2185 bolesnika. Raspodjela bolesnika u dva ispitivanja bila je približno 49 % muškaraca i 51 % žena u dobi od 12 ili više godina (srednja dob: 18,3 godina; raspon 12 – 50), s prisutnih 20 do 50 upalnih lezija i 30 do 100 neupalnih lezija na početku ispitivanja. Bolesnici su primjenjivali lijek na lice i ostala područja zahvaćena aknama, ovisno o potrebi, jednom dnevno u večernjim satima.

Kriteriji djelotvornosti uključivali su:

- (1) stopu uspjeha, postotak bolesnika ocijenjenih s „čisto“ i “gotovo čisto“ u tjednu 12 na temelju opće ocjene ispitivača (engl. *Investigator’s Global Assessment, IGA*)
- (2) promjenu i postotak promjene od početka ispitivanja do tjedna 12:
  - broja upalnih lezija
  - broja neupalnih lezija
  - ukupnog broja lezija.

Rezultati djelotvornosti za pojedino ispitivanje prikazani su u tablici 1, a zajednički rezultati u tablici 2. Epiduo se pokazao djelotvorniji u odnosu na svoje pojedinačne djelatne tvari i podlogu gela u oba ispitivanja. U cjelini, ukupan korisni učinak (djelatna tvar umanjena za podlogu) dobiven iz lijeka Epiduo veći je od zbroja ukupne koristi pojedinih tvari, što ukazuje na potencijaciju terapijskog djelovanja tih tvari kada se koriste u kombinaciji fiksne doze. Rani terapijski učinak lijeka Epiduo na upalne lezije opažen u prvom tjednu liječenja bio je konzistentan u ispitivanju 1 i ispitivanju 2. Za neupalne lezije (otvoreni i zatvoreni komedoni) opažen je značajan odgovor između prvog i četvrtog tjedna liječenja. Djelotvornost na nodule kod akni nije utvrđena.

**Tablica 1. Klinička djelotvornost u dva usporedna ispitivanja**

<b>Ispitivanje 1</b>				
<b>Ispitivanje 1 Tjedan 12. Zadnje opažanje preneseno nadalje (LOCF); namjera liječenja (ITT)</b>	<b>Adapalen + benzoilperoksid N = 149</b>	<b>Adapalen N = 148</b>	<b>Benzoilperoksid N = 149</b>	<b>Podloga N = 71</b>
<b>Uspjeh (čisto, gotovo čisto)</b>	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
<b>Smanjenje medijana (% smanjenja)</b>				
broja upalnih lezija	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
broja neupalnih lezija	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
ukupnog broja lezija	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001
<b>Ispitivanje 2</b>				

<b>Ispitivanje 2</b> <b>Tjedan 12. Zadnje</b> <b>opažanje preneseno</b> <b>nadalje (LOCF);</b> <b>namjera liječenja (ITT)</b>	<b>Adapalen +</b> <b>benzoiiperoksid</b> <b>N = 415</b>	<b>Adapalen</b> <b>N = 420</b>	<b>Benzoil</b> <b>peroksid</b> <b>N = 415</b>	<b>Podloga</b> <b>N = 418</b>
<b>Uspjeh (čisto, gotovo</b> <b>čisto)</b>	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
<b>Smanjenje medijana (%</b> <b>smanjenja)</b>				
broja upalnih lezija	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
broja neupalnih lezija	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
ukupnog broja lezija	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p = 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

**Tablica 2. Klinička djelotvornost oba usporedna ispitivanja**

	<b>Adapalen +</b> <b>benzoiiperoksid</b> <b>N = 564</b>	<b>Adapalen</b> <b>N = 568</b>	<b>Benzoilperoksid</b> <b>N = 564</b>	<b>Podloga gela</b> <b>N = 489</b>
<b>Uspjeh (čisto, gotovo</b> <b>čisto)</b>	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
<b>Smanjenje medijana (%</b> <b>smanjenja)</b>				
broja upalnih lezija	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
broja neupalnih lezija	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
ukupnog broja lezija	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

#### Klinička djelotvornost lijeka Epiduo u djece od 9 do 11 godina

Tijekom pedijatrijskog kliničkog ispitivanja 285 djece oboljele od *Acne vulgaris* u dobi od 9 do 11 godina (53 % ispitanika u dobi od 11 godina, 33 % u dobi od 10 godina i 14 % u dobi od 9 godina) s rezultatom 3 (umjereno) na ljestvici opće ocjene ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment, IGA*) s minimalno 20, ali ne više od 100 ukupnih lezija (neupalnih i/ili upalnih) na licu (uključujući nos) na početku ispitivanja liječeno je lijekom Epiduo gel jednom dnevno tijekom 12 tjedana.

Ispitivanjem se zaključilo da je profil djelotvornosti i sigurnosti Epiduo gela u liječenju akni lica u ovoj specifičnoj mlađoj dobnoj skupini u skladu s rezultatima drugih ključnih ispitivanja ispitanika oboljelih od *Acne vulgaris* u dobi od 12 i više godina koja pokazuju značajnu djelotvornost lijeka uz prihvatljivu podnošljivost. Rani terapijski učinak lijeka Epiduo gel u odnosu na podlogu gela kontinuirano je uočen za sve vrste lezija (upalne, neupalne i ukupne) od prvog do dvanaestog tjedna.

<b>Ispitivanje 3</b>		
<b>Tjedan 12. Zadnje</b> <b>opažanje preneseno</b> <b>nadalje (LOCF);</b> <b>namjera liječenja (ITT)</b>	<b>Adapalen +</b> <b>benzoiiperoksid</b> <b>N = 142</b>	<b>Podloga gela</b> <b>N = 143</b>
<b>Uspjeh (Čisto, Gotovo</b> <b>čisto)</b>	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
<b>Smanjenje medijana (%</b>		

smanjenja)		
Broja upalnih lezija	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Broja neupalnih lezija	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Ukupnog broja lezija	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka Epiduo slična su farmakokinetičkom profilu 0,1 % gela adapalena.

U kliničkom farmakokinetičkom ispitivanju u trajanju od 30 dana provedenom u bolesnika oboljelih od akni koji su primali fiksnu kombinaciju gela ili podudarnu formulu adapalena 0,1 % pod maksimiziranim uvjetima (primjenom 2 g gela dnevno) adapalena nije bio mjerljiv u većini uzoraka plazme (granica kvantifikacije od 0,1 ng/ml). Niske razine adapalena (maksimalna koncentracija između 0,1 i 0,2 ng/ml) izmjerene su u dva krvna uzorka bolesnika liječenih lijekom Epiduo i tri uzorka bolesnika liječenih 0,1 % gelom adapalena. Najveća površina ispod krivulje ( $AUC_{0-24h}$ ) za adapalena određena u skupini s fiksnom kombinacijom bila je 1,99 ng·h/ml.

Ovi su rezultati usporedivi s onima dobivenim u prethodnim kliničkim farmakokinetičkim ispitivanjima raznih formulacija adapalena 0,1 % u kojima je sustavna izloženost adapalenu bila konzistentno niska.

Perkutana penetracija benzoilperoksida je niska; kada se primjenjuje na koži, u potpunosti se pretvara u benzoatnu kiselinu koja se brzo eliminira.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, fototoksičnosti i kancerogenosti.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti adapalena provedena su u štakora i kunića putem oralne i dermalne primjene. Teratogeni učinak je dokazan pri visokoj sistemskoj izloženosti (oralne doze od 25 mg/kg/dan). Pri nižim izloženostima (dermalna doza od 6 mg/kg/dan) uočene su promjene u broju rebara ili kralježaka.

Ispitivanja lijeka Epiduo na životinjama uključivala su ispitivanja lokalne tolerancije i ispitivanja dermalne toksičnosti ponovljene doze u štakora, pasa i patuljastih svinja do 13 tjedana i ukazala su na lokalni nadražaj i senzibilizacijski potencijal, kao što je očekivano za kombinaciju koja sadrži benzoilperoksid. Sistemska izloženost adapalenu nakon ponovljene primjene fiksne kombinacije na koži u životinja vrlo je niska, u skladu s kliničkim farmakokinetičkim podacima. Benzoilperoksid se brzo i potpuno pretvara u benzoatnu kiselinu u koži i nakon apsorpcije eliminira se u urin, uz ograničenu sistemsku izloženost.

Reproduktivna toksičnost adapalena ispitana je oralnim putem kod štakora radi plodnosti.

Nije bilo štetnih učinaka na reproduktivni učinak i plodnost, preživljavanje legla F1, rast i razvoj do odbića od sisanja te naknadne reproduktivne sposobnosti nakon liječenja adapalenom peroralno u dozama do 20 mg/kg/dan.

Ispitivanje reproduktivne i razvojne toksičnosti provedeno na skupinama štakora izloženim oralnim dozama benzoilperoksida od 1000 mg/kg/dan (5 ml/kg) pokazalo je da benzoilperoksid nije izazvao teratogenost ili imao učinke na reproduktivnu funkciju u dozama do 500 mg/kg/dan.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Dinatrijev edetat

Natrijev dokuzat

Glicerol

Poloksamer

Propilenglikol (E1520)

Simulgel 600PHA (kopolimer akrilamida i natrijeva akriloidimetiltaurata, izoheksadekan, polisorbat 80, sorbitanoleat)

Pročišćena voda

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

Stabilnost lijeka Epiduo u primjeni je najmanje 6 mjeseci nakon prvog otvaranja.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Epiduo je dostupan u dvije vrste pakiranja:

Tuba:

Bijele plastične tube od 5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g i 90 g s tijelom od polietilena visoke gustoće te glavom od polietilena visoke gustoće, zatvorene bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem.

Višedozni spremnik sa zaštitnom pumpicom:

Bijeli višedozni spremnik od 15 g, 30 g, 45 g i 60 g sa zaštitnom pumpicom i zaštitnim zatvaračem, izrađen od polipropilena, polietilena niske gustoće i polietilena visoke gustoće.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Galderma International



Tour Europlaza  
20 avenue André Prothin  
La Défense 4  
92 927 La Défense Cedex  
Francuska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-673699134

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

28. travnja 2017./ 11. veljače 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

4. 5. 2023.