

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vaginelle 0,5 mg/g krema za rodnicu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g kreme za rodnicu sadrži 0,5 mg estriola.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

1 g kreme za rodnicu sadrži 50 mg cetilnog i steartilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema za rodnicu

Bijela krema.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje simptoma vaginalne atrofije koja nastaje zbog nedostatka estrogena u postmenopauzalnih žena.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Postmenopauzalne žene

Općenito, preporučena doza tijekom prva tri tjedna liječenja je jedno punjenje aplikatora od 1 g (što odgovara 0,5 mg estriola) na dan. Potom je potrebno primjenjivati dozu održavanja od jednog punjenja aplikatora od 1 g (što odgovara 0,5 mg estriola) dvaput tjedno.

Za započinjanje i nastavljanje liječenja postmenopauzalnih simptoma, potrebno je primjenjivati najnižu djelotvornu dozu tijekom najkraćeg vremenskog perioda (vidjeti također dio 4.4).

Kod lijekova s estrogenom za primjenu u rodnicu kod kojih sistemska izloženost estrogenu ostaje unutar normalnog postmenopauzalnog raspona, ne preporučuje se dodavanje progestagena (vidjeti dio 4.4).

Vaginelle nije kontraceptiv.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Vaginelle u pedijatrijskoj populaciji.

Propuštena doza

U slučaju svakodnevne primjene tijekom prvih tjedana liječenja

Ako se propuštena doza primijeti sljedećeg dana, ne smije se nadoknađivati. U tom slučaju potrebno je nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

H A L M E D
17 - 11 - 2023
ODOBRENO

U slučaju 2 primjene tjedno

Propuštenu dozu potrebno je primijeniti što je prije moguće.

Način primjene

U rodnicu.

Idealno je da se Vaginelle primjenom aplikatora unese duboko u rodnicu uvečer prije odlaska na spavanje.

4.3 Kontraindikacije

- Poznati, preboljeli ili suspekti rak dojke
- Poznati, preboljeli ili suspekti zloćudni tumori ovisni o estrogenu (npr. rak endometrija)
- Nedijagnosticirano genitalno krvarenje.
- Neliječena hiperplazija endometrija.
- Prethodna ili aktualna venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija).
- Poznata trombofilija (npr. nedostatak proteina C, proteina S ili antitrombina, vidjeti dio 4.4).
- Aktivna ili nedavno preboljela arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina, infarkt miokarda).
- Akutna bolest jetre ili bolest jetre u anamnezi ako se testovi funkcija jetre nisu vratili na normalne vrijednosti.
- Porfirija.
- Poznata preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod liječenja postmenopauzalnih simptoma potrebno je započeti hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) samo za simptome koji štetno utječu na kvalitetu života. U svim slučajevima potrebno je najmanje jedanput godišnje pažljivo procijeniti rizike i koristi, a HNT se smije nastaviti samo dok korist premašuje rizik.

Dokazi o rizicima povezanim s HNT-om u liječenju preuranjene menopauze su ograničeni. Međutim, zbog niske razine apsolutnog rizika u mlađih žena, ravnoteža između koristi i rizika može biti povoljnija za te žene nego u starijih žena.

Liječnički pregledi/praćenje

Prije započinjanja ili ponovnog uvođenja HNT-a potrebno je uzeti potpunu osobnu i obiteljsku anamnezu. O tome, kao i o kontraindikacijama i upozorenjima za primjenu, potrebno je voditi računa kod fizikalnog pregleda (uključujući zdjelicu i dojke). Tijekom liječenja preporučuju se periodične kontrole čiju je učestalost i vrstu potrebno prilagoditi svakoj ženi ponaosob. Ženama je potrebno savjetovati koje se promjene u njihovim dojkama moraju prijaviti njihovom liječniku ili medicinskoj sestri (vidjeti dio „Rak dojke“ u nastavku). Pretrage, uključujući odgovarajuće slikovne metode, npr. mamografiju, potrebno je provoditi u skladu s trenutno važećim praksama probira prilagođenim kliničkim potrebama pojedine osobe.

Prije započinjanja terapije lijekom Vaginelle potrebno je izliječiti infekcije rodnice.

Stanja za koja je potreban nadzor

Ako je bilo koje od sljedećih stanja prisutno, prethodno je nastupilo i/ili se pogoršalo tijekom trudnoće ili prethodnog hormonskog liječenja, bolesnicu je potrebno pomno nadzirati.

Potrebno je uzeti u obzir da se ta stanja mogu ponavljati ili pogoršati tijekom liječenja lijekom Vaginelle, a to se naročito odnosi na:

- leiomiom (fibroide maternice) ili endometriozi
- faktore rizika za tromboembolijske poremećaje (vidjeti u nastavku)
- faktore rizika za tumore ovisne o estrogenu, npr. rak dojke u srodstvu 1. stupnja
- hipertenziju
- poremećaje jetre (npr. adenom jetre)

- šećernu bolest s krvožilnim komplikacijama ili bez njih
- kolelitijazu
- migrenu ili (tešku) glavobolju
- sistemski eritemski lupus
- hiperplaziju endometrija u anamnezi (vidjeti u nastavku)
- epilepsiju
- astmu
- otosklerozu

Razlozi za trenutni prekid terapije

Terapiju je potrebno prekinuti u slučaju otkrivanja kontraindikacije te u sljedećim situacijama:

- žutica ili pogoršanje funkcije jetre
- značajan porast krvnog tlaka
- nova pojava glavobolje migrenskog tipa
- trudnoća

Hiperplazija i karcinom endometrija

U žena s očuvanom maternicom povećava se rizik od hiperplazije i karcinoma endometrija kada se sistemski estrogenu primjenjuju u obliku monoterapije tijekom dužeg vremenskog razdoblja.

Kod lijekova s estrogenom za primjenu u rodnicu kod kojih sistemski izloženost estrogenu ostaje unutar normalnog postmenopauzalnog raspona, ne preporučuje se dodavanje progestagena.

Endometrijska sigurnost dugotrajne (dulje od godinu dana) ili ponavljane primjene estrogena lokalno u rodnicu je neizvjesna. Stoga, u slučaju ponavljanja, potrebno je napraviti ponovnu procjenu liječenja najmanje jednom godišnje.

Neometana stimulacija estrogenom može dovesti do premaligne ili maligne transformacije u rezidualnim žarištima endometrioze. Stoga se zbog endometrioze savjetuje oprez kod primjene tog lijeka u žena koje su bile podvrgnute histerektomiji, naročito ako im je dijagnosticirana rezidualna endometrioza.

Ako se u bilo kojem trenutku tijekom terapije pojavi krvarenje ili točkasto krvarenje, potrebno je istražiti razlog, a to može uključivati biopsiju endometrija radi isključivanja zloćudnih bolesti endometrija.

Sljedeći rizici povezani su sa sistemskim HNT-om te se u manjoj mjeri odnose na lijekove s estrogenom za primjenu u rodnicu čija sistemski izloženost estrogenu ostaje unutar normalnog postmenopauzalnog raspona. Međutim, njih se mora uzeti u obzir u slučaju dugotrajne ili ponavljane primjene ovog lijeka.

Rak dojke

Epidemiološki dokazi iz velike meta-analize ne ukazuju na povećani rizik od raka dojke u žena koje nemaju rak dojke u anamnezi, a primjenjuju nisku dozu estrogena u rodnicu. Nije poznato potiče li primjena niskih doza estrogena u rodnicu ponovnu pojavu raka dojke.

Rak jajnika

Rak jajnika je puno rjeđi od raka dojke.

Epidemiološki dokazi iz velike meta-analize ukazuju na blago povećani rizik u žena koje primjenjuju sistemski HNT koji sadrži samo estrogen, a rizik postaje vidljiv unutar 5 godina primjene i smanjuje se s vremenom nakon prestanka liječenja.

Venska tromboembolija

Sistemski HNT povezana je s 1,3 -3 puta većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je tijekom prve godine HNT-a nego kasnije (vidjeti dio 4.8).

Bolesnice s dijagnosticiranom trombofilijom imaju povećani rizik od VTE-a, a HNT može pridonijeti tom riziku. Stoga je HNT kontraindicirana za te bolesnice (vidjeti dio 4.3).

Opće poznati faktori rizika za VTE uključuju primjenu estrogena, stariju dob, velike kirurške zahvate, produljenu imobilizaciju, pretilost (BMI > 30 kg/m²), razdoblje trudnoće/nakon porođaja, sistemski eritemski lupus (SLE) i rak. Nema usklađenog mišljenja o mogućoj ulozi varikoznih vena u VTE-u.

Kao i kod svih bolesnika nakon operacije, potrebno je razmotriti profilaktične mjere za sprječavanje VTE-a nakon kirurškog zahvata. Ako nakon elektivnog kirurškog zahvata slijedi produljena imobilizacija, preporučuje se 4 do 6 tjedana ranije privremeno zaustaviti HNT. Liječenje se ne smije ponovno početi sve dok žena ne bude potpuno pokretna.

Ženama koje u osobnoj anamnezi nemaju VTE, ali imaju srodnika prvog stupnja koji je imao trombozu u mladoj dobi, može se ponuditi probir nakon pažljivog savjetovanja o ograničenjima probira (probirom se identificira samo dio trombofilijskih anomalija). Ako je identificirana trombofilijska anomalija koja se u članova obitelji nasljeđuje zajedno s trombozom ili ako se radi o teškoj anomaliji (npr. nedostatak antitrombina, proteina S ili proteina C ili kombinacija tih anomalija), HNT je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

U žena koje već primaju kronično liječenje antikoagulansima potrebno je pažljivo razmotriti ravnotežu između koristi i rizika primjene HNT-a.

Ako VTE nastupi nakon započinjanja HNT-a, potrebno je prekinuti primjenu lijeka. Bolesnice je potrebno obavijestiti da se odmah obrate liječniku čim postanu svjesne mogućeg tromboembolijskog simptoma (npr., bolno oticanje nogu, iznenadna bol u prsištu, dispneja).

Koronarna arterijska bolest

Monoterapija estrogenom

Randomizirana, kontrolirana ispitivanja nisu pokazala povećani rizik od koronarne bolesti u histerektomiranih žena koje su primjenjivale sistemsku terapiju samo estrogenima.

Ishemijski moždani udar

Sistemska terapija samo estrogenima povezana je s do 1,5 puta većim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Relativni rizik ne mijenja se ni s dobi ni s vremenom proteklom od menopauze. Međutim, budući da je osnovni rizik od moždanog udara snažno ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje primjenjuju HNT povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.8).

Ostala stanja

Estrogeni mogu uzrokovati zadržavanje tekućine, pa je stoga bolesnice s oštećenom funkcijom srca ili bubrega potrebno pažljivo motriti.

Žene s prethodno postojećom hipertrigliceridemijom potrebno je pomno pratiti tijekom liječenja nadomjescima estrogena ili tijekom HNT-a, jer su uz estrogensku terapiju u tom stanju zabilježeni rijetki slučajevi velikog povećanja razine triglicerida u plazmi povezanog s pankreatitisom.

Egzogeni estrogeni mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog ili stečenog angioedema.

Estrogeni povećavaju koncentraciju globulina koji veže tiroksin (engl. *thyroid-binding globulin*, TBG), što dovodi do povećanih razina ukupnih hormona štitnjače u cirkulaciji mjerenih kao jod vezan za protein (engl. *protein-bound iodine*, PBI), razine T4 (izmjenog u koloni ili radioimunološkim testom) ili razine T3 (izmjenog radioimunološkim testom). Smanjuje se vezanje T3 na smolu, što odražava povišeni TBG. Koncentracije slobodnog T4 i slobodnog T3 ostaju nepromijenjene. Ostali vezni proteini mogu biti povišeni u serumu, tj. globulin koji veže kortikoide (engl. *corticoid binding globulin*, CBG) i globulin koji veže spolne hormone (engl. *sex hormone-binding globulin*, SHBG), što dovodi do povećanih razina kortikosteroida odnosno spolnih steroida u cirkulaciji. Koncentracije

slobodnih ili biološki aktivnih hormona ostaju nepromijenjene. Ostali proteini plazme mogu biti povišeni (supstrat angiotenzinogen/renin, alfa-1-antitripsin, ceruloplazmin).

Primjena HNT-a ne poboljšava kognitivnu funkciju. Postoje neki dokazi o povećanom riziku od vjerojatne demencije u žena koje su nakon dobi od 65 počele primjenjivati kontinuiranu kombiniranu HNT ili HNT samo s estrogenom.

Pomoćne tvari

Cetilni i steirilni alkohol može uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis). Ako se javi nadražnost kože i sluznice, primjenu je potrebno provoditi manje često ili trajno prekinuti. Nisu potrebne specifične protumjere.

Kod istodobne primjene kondoma proizvedenih od lateksa, potrebno je uzeti u obzir da masti i emulgatori sadržani u lijeku Vaginnelle mogu dovesti do smanjene vlačne čvrstoće i stoga smanjiti sigurnost kondoma.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog vaginalne primjene i minimalne sistemske apsorpcije, nije vjerojatno da će s lijekom Vaginnelle nastupiti bilo koja klinički značajna interakcija lijekova. Međutim, potrebno je uzeti u obzir interakcije s drugim lokalno primjenjivanim vaginalnim modalitetima liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Vaginnelle nije indiciran tijekom trudnoće. Ako se tijekom liječenja lijekom Vaginnelle dogodi trudnoća, liječenje je potrebno odmah prekinuti.

Rezultati većine dosadašnjih epidemioloških ispitivanja relevantnih za nehoteičnu izloženost fetusa estrogenima nisu ukazali na teratogene ili fetotoksične učinke.

Dojenje

Vaginnelle nije indiciran tijekom dojenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vaginnelle ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave navedene u nastavku su grupirane prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) i nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	mastodinija (tijekom prvih tjedana liječenja), osjećaj topline ili svrbeža u rodnici (na početku liječenja)	krvarenje u maternici (čak i nakon prekida liječenja)	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	povećanje tjelesne težine uslijed zadržavanja tekućine	glavobolje (migrenskog tipa)	
Krvožilni poremećaji	povišeni krvni tlak		

Poremećaji probavnog sustava	mučnina ili drugi probavni simptomi		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			grčevi u nogama ili „teške noge“
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			alergijske kožne reakcije (sa svrbežom, crvenilom, oticanjem)

Učinci skupine povezani sa sistemskim HNT-om

Sljedeći rizici povezani su sa sistemskim HNT-om te se u manjoj mjeri odnose na lijekove s estrogenom za primjenu u rodnicu čija sistemska izloženost estrogenu ostaje unutar normalnog postmenopauzalnog raspona.

Rak jajnika

Primjena sistemskog HNT-a povezana je s blago povišenim rizikom od dijagnosticiranja raka jajnika (vidjeti dio 4.4).

Meta-analiza 52 epidemiološka ispitivanja ukazala je na povećani rizik od raka jajnika u žena koje aktualno primjenjuju sistemski HNT u usporedbi sa ženama koje nikada nisu primjenjivale HNT (RR 1,43; 95 % CI 1,31 - 1,56). Za žene u dobi od 50 do 54 godina koje 5 godina uzimaju HNT, to rezultira s približno 1 dodatnim slučajem na 2000 korisnica. U žena u dobi od 50 do 54 godine koje ne uzimaju HNT, kod otprilike 2 žene od 2000 bit će dijagnosticiran rak jajnika tijekom razdoblja od 5 godina.

Rizik od venske tromboembolije

Sistemski HNT je povezan s 1,3 -3 puta povećanim relativnim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvog događaja vjerojatnija je tijekom prve godine primjene HNT-a (vidjeti dio 4.4). Rezultati ispitivanja WHI prikazani su u sljedećoj tablici:

Ispitivanja WHI – dodatni rizik od VTE-a tijekom 5-godišnje primjene

Raspon dobi (godine)	Incidenција na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNT-a
Samo peroralni estrogen*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (- 3 - 10)

*Ispitivanje u žena bez maternice.

Rizik od ishemijskog moždanog udara

Primjena sistemskog HNT-a povezana je s do 1,5 puta povećanim relativnim rizikom od ishemijskog moždanog udara. Rizik od hemoragijskog moždanog udara nije povećan tijekom primjene HNT-a.

Taj relativni rizik ne ovisi o dobi ili trajanju primjene, ali budući da je osnovni rizik snažno ovisan o dobi, ukupni rizik od moždanog udara u žena koje primjenjuju HNT povećat će se s dobi (vidjeti dio 4.4). Rezultati ispitivanja WHI prikazani su u sljedećoj tablici:

Kombinirana ispitivanja WHI – dodatni rizik od ishemijskog moždanog udara* tijekom 5-godišnje primjene

Raspon dobi (godine)	Incidenција na 1000 žena u placebo skupini tijekom 5 godina	Omjer rizika i 95 % CI	Dodatni slučajevi na 1000 korisnica HNT-a tijekom 5 godina
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

*Nije rađena razlika između ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara.

Ostale nuspojave prijavljene su u vezi sa sistemskim liječenjem estrogenom/progestagenom:

- bolest žučnog mjehura
- poremećaji kože i potkožnog tkiva: kloazma, multiformni eritem, nodozni eritem, vaskularna purpura
- vjerojatna demencija nakon dobi od 65 godina (vidjeti dio 4.4)

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

Simptomi

Simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, osjećaj stezanja u dojčkama i krvarenje u rodnici.

Zbrinjavanje

Simptomi se mogu ukloniti smanjenjem doze ili prestankom liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: estrogeni, ATK oznaka: G03CA04

Djelatna tvar, sintetski estriol, je kemijski i biološki identična endogenom ljudskom estriolu.

Kada se primjenjuje lokalno, estriol smanjuje nelagodu u vaginalnom području uzrokovanu nedostatkom estrogena. U vaginalnom području prvenstveno se vide intermedijarne stanice i sve više površinskih stanica umjesto stvaranja atrofičnih stanica; upalne promjene se povlače, a potiče se ponovna pojava Döderleinove flore.

Informacije iz kliničkih ispitivanja

- Ublažavanje simptoma zbog nedostatka estrogena
- Ublažavanje vaginalnih simptoma bilo je postignuto tijekom prvih tjedana liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Za terapijsku djelotvornost lijeka Vaginelle potrebna je lokalna dostupnost djelatne tvari na mjestu primjene. Budući da dolazi do sistemske apsorpcije, u nastavku su navedene sljedeće informacije:

Apsorpcija

Nakon vaginalne primjene od 0,5 mg estriola, srednja vrijednost maksimalne koncentracije estriola u serumu (C_{max}) od 144,2 pg/ml postignuta je u prosjeku nakon 2 h.

Distribucija

Estriol je prisutan u plazmi 8 % kao slobodan oblik, 91 % je vezan za albumin, a 1 % za SHBG.

Biotransformacija

Metaboliziranje u jetri prvenstveno dovodi do stvaranja glukuronida i sulfata.

Eliminacija

Plazmatski poluvijek ($T_{1/2}$) nekonjugiranog estriola je 9 - 10 sati. Nakon 4 sata, do 90 % je prisutno u nedjelotvornom konjugiranom obliku.

Estriol se uglavnom eliminira bubrezima u obliku konjugata i u manjoj mjeri putem žuči.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zbog izraženih razlika između različitih vrsta laboratorijskih životinja te njihovih razlika u odnosu na ljude, rezultati laboratorijskih testova na životinjama koji uključuju primjenu estrogena, imaju samo ograničenu prediktivnu vrijednost za primjenu u ljudi.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da estriol i drugi estrogeni imaju embrio-letalni učinak nakon sistemske primjene, čak i pri relativno niskim dozama. Opažene su malformacije urogenitalnog trakta i feminizacija muških fetusa.

Nisu dostupni pretklinički podaci o vaginalnoj primjeni estriola.

Pretklinički podaci iz konvencionalnih ispitivanja kronične toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala nisu pokazali nikakve posebne rizike za ljude, osim rizika koji su već bili opisani u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

cetilni i stearylni alkohol
makrogol 20 glicerolmonostearat
glicerolmonostearat (E471)
izopropilmiristat
karbomer
natrijev hidroksid (E524)
pročišćena voda
fenoksietanol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja: 1 godina (30 g tuba), 3 godine (50 g i 100 g tuba)

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijske tube s 30 g (uzorak za liječnika), 30 g, 50 g i 100 g krema i aplikator. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, NJEMAČKA
Tel.: +49 (0)521 8808-05
Fax: +49 (0)521 8808-334
E-pošta: aw-info@drwolffgroup.com

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-414902937

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenog 2023./ -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. studenog 2023.

H A L M E D
17 - 11 - 2023
ODOBRENO