

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Terbinax 250 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 250 mg terbinafina u obliku terbinafinklorida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 1,95 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
Bijela duguljasta tableta s urezom na obje strane.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terbinafin je indiciran za liječenje gljivičnih infekcija kože i noktiju uzrokovanih skupinama *Trichophyton* (npr. *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* i *Epidermophyton floccosum*.

Oralni terbinafin je indiciran za liječenje:

- infekcija uzrokovanih dermatofitima (*tinea corporis*, *tinea cruris* i *tinea pedis*) kada se oralno liječenje smatra prikladnim s obzirom na mjesto, težinu ili proširenost infekcije
- onihomikoza.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 250 mg (1 tableta) jednom dnevno.

Trajanje liječenja je različito s obzirom na indikaciju i težinu infekcije.

Infekcije kože

Vjerojatno trajanje liječenja:

Tinea pedis (interdigitalni, plantarni/mokasinski tip)

2 do 6 tjedana

| |
|----------------|
| H A L M E D |
| 19 - 04 - 2021 |
| ODOBRENO |

Tinea corporis

4 tjedna

Tinea cruris

2 do 4 tjedna

Onihomikoza

U većine bolesnika s onihomikozom liječenje traje između 6 tjedana i 3 mjeseca. Vrijeme liječenja kraće od tri mjeseca očekuje se u bolesnika s infekcijom noktiju ruke ili noge, osim nokta nožnog palca te u bolesnika mlađe dobi. U liječenju infekcije noktiju noge, liječenje u trajanju od 3 mjeseca je u većini slučajeva dovoljno, iako u nekih bolesnika liječenje može trajati 6 mjeseci i dulje. Spori rast nokta u prvim tjednima liječenja može omogućiti identifikaciju bolesnika u kojih će biti potrebno dulje liječenje.

Potpuno povlačenje znakova i simptoma infekcije mogu se pojaviti tek nekoliko tjedana nakon negativnog nalaza mikološke obrade.

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Oštećena funkcija jetre

Ne preporučuje se primjena tableta terbinafina u bolesnika s kroničnom ili aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.4).

Oštećena funkcija bubrega

Budući da nema dostatnih ispitivanja o primjeni tableta terbinafina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, ne preporučuje se njihova primjena u ovoj populaciji (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Podaci o sigurnosti primjene oralnog terbinafina u djece, koji obuhvaćaju 314 bolesnika uključenih u post-marketinško praćenje terbinafina u Velikoj Britaniji, pokazali su da je profil nuspojava u djece sličan onom u odraslih. Nisu zabilježeni dokazi bilo kakvih novih, neuobičajenih ili težih reakcija od onih viđenih u odraslih. No, zbog još uvijek ograničenih podataka, primjena terbinafina u djece se ne preporučuje.

Stariji

Nema dokaza koji bi upućivali na to da je u bolesnika u dobi 65 i više godina potrebno drugačije doziranje ili da se u njih javljaju nuspojave različite od onih u bolesnika mlađe dobi. U ovoj dobnoj skupini bolesnika potrebno je uzeti u obzir mogućnost oštećenja funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Tablete se uzimaju kroz usta, s vodom. Po mogućnosti, tabletu je potrebno uzeti svaki dan u otprilike isto vrijeme, na prazan želudac ili nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Funkcija jetre

Ne preporučuje se primjena tableta terbinafina u bolesnika s kroničnom ili aktivnom bolešću jetre. Prije propisivanja tableta terbinafina potrebno je ispitati funkciju jetre i ocijeniti svaku već postojeću bolest jetre.

Hepatotoksičnost uzrokovana terbinafinom može se javiti u bolesnika s ili bez već postojeće bolesti jetre, stoga se preporučuje periodičko praćenje i provođenje (nakon 4 do 6 tjedana liječenja) ispitivanja funkcije jetre. Potrebno je odmah prekinuti primjenu terbinafin tableta u slučaju povišenih vrijednosti pokazatelja funkcije jetre.

U bolesnika koji su liječeni tabletama terbinafina vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi teškog zatajenja funkcije jetre (poneki i sa smrtnim ishodom ili s potrebom za transplatacijom jetre). U većini slučajeva zatajenja jetre, bolesnici su bili teškog općeg stanja s već postojećim teškim sustavnim bolestima pa uzročna povezanost s primjenom terbinafina nije bila sigurna (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike kojima je propisan ovaj lijek treba upozoriti da odmah prijave bilo koji znak ili simptom koji upućuje na poremećaj funkcije jetre kao što su svrbež, neobjašnjiva stalna mučnina, gubitak apetita, anoreksija, žutica, povraćanje, umor, bolovi u desnom gornjem dijelu abdomena, tamna mokraća ili svjetla stolica. U bolesnika, u kojih su se pojavili navedeni simptomi, liječenje s terbinafinom treba odmah prekinuti i utvrditi eventualna odstupanja u pokazateljima funkcije jetre.

Dermatološki učinci

Teške kožne reakcije (npr. Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemski simptomi) vrlo su rijetko zabilježene u bolesnika koji su uzimali tablete terbinafina. Ako se pojavi progresivan osip na koži, potrebno je prekinuti primjenu tableta terbinafina.

Terbinafin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika s već prisutnom psorijazom budući da su zabilježeni vrlo rijetki slučajevi egzacerbacije psorijaze.

Hematološki učinci

Vrlo rijetko su zabilježeni slučajevi krvnih diskrazija (neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija) u bolesnika koji su liječeni tabletama terbinafina. U bolesnika na ovakvoj terapiji potrebno je analizirati etiologiju pojave bilo kojeg oblika krvne diskrazije te odrediti potrebu za promjenom režima doziranja, uključujući i prestanak primjene tableta terbinafina.

Funkcija bubrega

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 50 ml/min ili serumski kreatinin veći od 300 $\mu\text{mol/l}$) nema dostatnih ispitivanja o primjeni tableta terbinafina pa se ne preporučuje njihova primjena u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.2).

Ostalo

Terbinafin tablete je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom budući da su zabilježeni vrlo rijetki slučajevi sistemskog eritemskog lupusa.

TERBINAX sadrži natrij.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na terbinafin

Klirens terbinafina iz plazme može biti ubrzan lijekovima koji induciraju metabolizam te može biti inhibiran lijekovima koji inhibiraju citokrom P450. Ukoliko je nužna istodobna primjena takvih lijekova, doza terbinafina mora se prilagoditi.

Sljedeći lijekovi mogu povećati učinak terbinafina ili njegovu koncentraciju u plazmi:

- cimetidin je smanjio klirens terbinafina za 33%
- flukonazol je povećao C_{max} terbinafina za 52%, a AUC za 69%, zbog inhibicije enzima CYP2C9 i CYP3A4. Slično povećanje u izloženosti može nastati kada se istodobno s terbinafinom primjenjuju drugi lijekovi koji inhibiraju i CYP2C9 i CYP3A4, kao što su ketokonazol i amiodaron.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinak terbinafina ili njegovu koncentraciju u plazmi:

- rifampicin je povećao klirens terbinafina za 100%.

Učinak terbinafina na druge lijekove

Terbinafin može povećati učinak ili koncentraciju u plazmi sljedećih lijekova:

- kofeina: terbinafin je smanjio klirens intravenski primijenjenog kofeina za 19%
- lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem CYP2D6: *in vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazala su da terbinafin inhibira metabolizam posredovan sa CYP2D6. Ovo saznanje može biti od kliničkog značaja za bolesnike koji primaju lijekove pretežno metabolizirane putem ovog enzima, kao što su triciklički antidepresivi, β -blokatori, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), antiaritmici (uključujući klasu 1A, 1B i 1C) te inhibitore monoamino oksidaze tipa B, naročito ako oni također imaju usku terapijsku širinu (vidjeti dio 4.4).
- desipramina: terbinafin je smanjio klirens desipramina za 82%.

U ispitivanjima na zdravim ispitanicima koji su bili karakterizirani kao ekstenzivni metabolizatori deksametorfana (antitusika i ispitnog supstrata enzima CYP2D6), terbinafin je povećao metabolički omjer deksametorfan/dekstorfan u mokraći u prosjeku za 16 do 97 puta. Stoga, terbinafin može konvertirati ekstenzivne (genotip) metabolizatore enzima CYP2D6 u slabe (fenotip) metabolizatore.

Podaci o učinku istodobne primjene lijekova s terbinafinom koja rezultira nikakvim ili zanemarivim interakcijama

Ispitivanja provedena *in vitro* i u zdravih dobrovoljaca upućuju da terbinafin posjeduje zanemariv potencijal inhibicije ili indukcije klirensa lijekova koji se metaboliziraju putem drugih enzima citokroma P450 (npr. tolbutamid, terfenadin, triazolam, oralni

kontraceptivi), osim onih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (vidjeti u nastavku).

Terbinafin ne utječe na klirens antipirina ili digoksina.

Nije bilo učinka terbinafina na farmakokinetiku flukonazola. Nadalje, nije bilo klinički značajne interakcije između terbinafina s potencijalnom istodobnom primjenom s kotrimoksazolom (trimetoprim i sulfametoksazol), zidovudinom ili teofilinom.

Neki slučajevi menstrualnih poremećaja (iznenadno krvarenje i nepravilni ciklusi) zabilježeni su u žena koje su uzimale terbinafin istodobno s oralnim kontraceptivima, iako učestalost ovih poremećaja nije veća od učestalosti koja se javlja u žena koje uzimaju oralne kontraceptive kao monoterapiju.

Terbinafin može umanjiti učinak ili koncentraciju u plazmi sljedećih lijekova:

Ciklosporin: terbinafin je povećao klirens ciklosporina za 15%.

Rijetki slučajevi promjene INR-a i/ili protrombinskog vremena zabilježeni su u bolesnika koji su primali terbinafin istodobno s varfarinom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja fetalne toksičnosti i plodnosti u životinja ne upućuju na neželjene učinke.

Budući da je kliničko iskustvo s primjenom terbinafina u trudnica vrlo ograničeno, terbinafin se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako kliničko stanje bolesnice zahtjeva liječenje s oralnim terbinafinom i ako je moguća korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje

Terbinafin se izlučuje u majčino mlijeko te se zbog toga ne smije primjenjivati u dojilja.

Plodnost

Ispitivanja fetalne toksičnosti i ispitivanja plodnosti provedena na životinjama ne ukazuju na štetne učinke.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanjima vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja primjene terbinafina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji iskuse omaglicu, kao neželjeni učinak lijeka, moraju izbjegavati upravljanje vozilima, odnosno rad sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave su obično blage do umjerene naravi i prolazne.

Niže navedene nuspojave zabilježene su tijekom kliničkih ispitivanja i post-marketinškog praćenja lijeka. Nuspojave su navedene u skupinama prema učestalosti, na sljedeći način:

| |
|--------------------|
| H A L M E D |
| 19 - 04 - 2021 |
| ODOBRENO |

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$, uključujući i izolirane slučajeve

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Poremećaji krvi i limfnog sustava | |
|--|---|
| Manje često: | anemija |
| Vrlo rijetko: | neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija |
| Poremećaji imunološkog sustava | |
| Vrlo rijetko: | anafilaktoidne reakcije (uključujući angioedem), kožni i sistemski <i>lupus erythematosus</i> |
| Nepoznato: | anafilaktička reakcija, reakcija nalik serumskoj bolesti |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | |
| Vrlo često: | smanjen apetit |
| Psihijatrijski poremećaji | |
| Često: | depresija |
| Manje često: | anksioznost |
| Poremećaji živčanog sustava | |
| Vrlo često: | glavobolja |
| Često: | disgeuzija* uključujući ageuziju*, omaglica |
| Manje često: | parestezija, hipoestezija |
| Nepoznato: | anosmija, uključujući trajnu anosmiju, hiposmija |
| Poremećaji oka | |
| Često: | oštećenje vida |
| Nepoznato: | zamagljeni vid, smanjena vidna oštrina |
| Poremećaji uha i labirinta | |
| Manje često: | tinitus |
| Vrlo rijetko: | vrtoglavica |
| Nepoznato: | hipoakuzija, oštećenje sluha |
| Krvožilni poremećaji | |
| Nepoznato: | vaskulitis |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| Vrlo često: | gastrointestinalni simptomi (abdominalna distenzija, dispepsija, mučnina, bolovi u abdomenu, proljev) |
| Nepoznato: | pankreatitis |

| Poremećaji jetre i žuči | |
|---|--|
| Rijetko: | Slučajevi ozbiljne disfunkcije jetre, uključujući zatajenje jetre, povišenje jetrenih enzima, žuticu, kolestazu i hepatitis. Ako se razvije disfunkcija jetre, liječenje terbinafinom mora se prekinuti (vidjeti također dio 4.4). Postoje izvješća o vrlo rijetkim slučajevima ozbiljnog zatajenja jetre (od kojih su neki imali smrtni ishod, a neki su zahtijevali transplantaciju jetre). U većini slučajeva zatajenja jetre bolesnici su u podlozi imali ozbiljnu postojeću sistemsku bolest pa uzročna veza s uzimanjem terbinafina nije bila sigurna. |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| Vrlo često: | osip, urtikarija |
| Manje često: | reakcije fotoosjetljivosti (uključujući fotodermatozu, alergijske reakcije fotoosjetljivosti i polimorfnu svjetlosnu erupciju) |
| Vrlo rijetko: | multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, toksična kožna erupcija, ekfolijativni dermatitis, bulozni dermatitis. Psorijaziformne erupcije ili egzacerbacije psorijaze. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP). U slučaju pojave progresivnog kožnog osipa, liječenje terbinafinom se mora prekinuti. alopecija |
| Nepoznato: | medikamentozni osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | |
| Vrlo često: | reakcije mišićno-koštanog sustava (artralgija, mijalgija) |
| Nepoznato: | rabdomioliza |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| Često: | umor |
| Manje često: | pireksija |
| Rijetko: | opće loše stanje |
| Nepoznato: | bolest nalik gripi |
| Pretrage | |
| Manje često: | smanjenje tjelesne težine** |
| Nepoznato: | povišena kreatin fosfokinaza u krvi |

*Hipogeuzija, uključujući ageuziju, koja se obično povuče nekoliko tjedana nakon prekida uzimanja lijeka. Zabilježeni su izolirani slučajevi produljene hipogeuzije.

**Smanjenje tjelesne težine uslijed disgeuzije.

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Zabilježeno je nekoliko slučajeva predoziranja (do 5 g), uz pojavu glavobolje, mučnine, bol u gornjem području abdomena i omaglice.

Preporučeno liječenje sastoji se od uklanjanja lijeka, primarno primjenom aktivnog ugljena, te primjene simptomatskog potpornog liječenja ako je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za dermatološku primjenu, antimikotici za sustavnu primjenu; ATK oznaka: D01BA02

Terbinafin je alilamin sa širokim rasponom antimikotičkog djelovanja. U niskim koncentracijama djeluje fungicidno protiv dermatofita, plijesni i određenih dimorfnih gljiva. Djelovanje protiv kvasaca je fungicidno ili fungistatsko, ovisno o vrsti.

Terbinafin specifično interferira s biosintezom gljivičnih sterola u ranoj fazi i tako dovodi do nedostatka ergosterola i međustaničnog nakupljanja skvalena, što rezultira smrću gljivične stanice. Terbinafin djeluje putem inhibicije skvalen epoksidaze u staničnoj membrani gljiva. Enzim skvalen epoksidaza nije vezan na sustav citokroma P450. Terbinafin ne utječe na metabolizam hormona niti drugih lijekova.

Kad se primjenjuje oralno, lijek se nakuplja u koži u koncentracijama povezanim s fungicidnim djelovanjem.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, terbinafin se dobro apsorbira (>70%) i apsolutna bioraspodivnost terbinafina iz tableta je približno 50% kao rezultat metabolizma prvog prolaska kroz jetru. Nakon unosa jednokratne oralne doze od 250 mg terbinafina, srednja vršna koncentracija u plazmi od 1,30 µg/ml postiže se unutar 1,5 sata nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže (70-postotno stanje dinamičke ravnoteže postiže se za otprilike 28 dana), vršna koncentracija terbinafina je bila 25% viša i AUC u plazmi povećan 2,3 puta u usporedbi s jednokratnom dozom. Na bioraspodivnost terbinafina umjereno utječe hrana (povećanje AUC manje od 20 %), što ne zahtjeva prilagodbu doze.

Distribucija

Terbinafin se snažno veže na bjelančevine plazme. Brzo prolazi kroz kožu i nakuplja se u lipofilnom rožnatom sloju. Izlučuje se i u sebumu, tako da dostiže visoke koncentracije u folikulima dlaka, kosi i koži bogatoj sebumom. Postoji također dokaz da terbinafin ulazi i u ploču nokta u prvih nekoliko tjedana od početka liječenja.

Biotransformacija

Terbinafin se brzo i opsežno metabolizira putem najmanje sedam CYP izoenzima pri čemu glavni doprinos imaju CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 i CYP2C19. Biotransformacijom nastaju metaboliti bez antimikotičnog djelovanja, koji se pretežno izlučuju putem mokraćne.

Eliminacija

Iz povećanja AUC-a u plazmi može se izračunati efektivni poluvijek od ~30 sati. Primjena višestrukih doza nakon koje je uslijedilo ekstenzivno uzorkovanje krvi otkrila je trofaznu eliminaciju s terminalnim poluvijekom od otprilike 16,5 dana.

Posebne skupine bolesnika

Nisu primijećene promjene farmakokinetike ovisne o dobi, ali brzina eliminacije može biti smanjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, što ima kao posljedicu povećanje razine terbinafina u krvi.

Farmakokinetička ispitivanja jednokratnih doza u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) s postojećom bolesti jetre pokazala su da klirens terbinafina može biti smanjena za oko 50%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U dugotrajnom ispitivanju (do godinu dana) na štakorima i psima nisu uočeni značajni toksični učinci kod oralnih doza od oko 100 mg/kg/dan. Kod visokih oralnih doza utvrđeno je da su jetra, a moguće i bubrezi, potencijalni ciljni organi.

U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti u miševa (primjena *per os*), sve do doza od 130 mg/kg/dan za mužjake i 156 mg/kg/dan za ženke, nisu pronađeni nikakvi neoplastični ili drugi abnormalni nalazi koji bi se mogli pripisati primjeni terbinafina. U dvogodišnjem ispitivanju karcinogenosti u štakora (primjena *per os*), kod najveće primjenjivane doze (69 mg/kg/dan), uočena je povećana učestalost tumora jetre u mužjaka. Pokazalo se da su promjene koje se mogu dovesti u vezu s proliferacijom peroksisoma, specifične za tu vrstu, jer nisu bile uočene u ispitivanjima karcinogenosti terbinafina u miševa, pasa ili majmuna.

Tijekom ispitivanja učinaka primjene visokih doza u majmuna uočeni su poremećaji refrakcije u retini (razina netoksičnosti bila je 50 mg/kg). Ti su poremećaji povezani s nalazom metabolita terbinafina u okularnom tkivu i povučeni su nakon prekida primjene lijeka, bez promjena u histološkoj slici.

Standardna skupina *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti nije ukazala na mutageni ili klastogeni učinak terbinafina.

Također, nisu zabilježeni štetni učinci na plodnost i druge parametre reprodukcije u ispitivanjima na štakorima i kunićima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev škroboglikolat, vrsta A
celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

14 (1x14) ili 42 (3x14) tablete u PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica, Hrvatska

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

HR-H-867701435

| |
|--------------------|
| H A L M E D |
| 19 - 04 - 2021 |
| ODOBRENO |

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17.02.2010./21.05.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.04.2021.

| |
|--|
| <p>H A L M E D 19 - 04 - 2021 ODOBRENO</p> |
|--|