

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Epiduo 1 mg/25 mg v 1 g gel

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g gela vsebuje:

adapalen 1 mg (0,1 % m/m)

benzoilperoksid, vodni, kar je ekvivalentno 25 mg (2,5 % m/m) brezvodnega benzoilperoksida

Pomožna snov z znanim učinkom: propilenglikol (E1520); 40 mg/g (4,0 %)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gel

Bel do zelo svetlo rumen neprozorni gel.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Za dermalno zdravljenje aken (*Acne vulgaris*) s prisotnimi ogrci, papulami in pustulami (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Epiduo je indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starih 9 let in več.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Epiduo mora biti enakomerno naneseo na celotno območje prizadeto z aknami, enkrat na dan, zvečer, na čisto in suho kožo. Tanek sloj gela je treba nanesti s konicami prstov in se ob tem izogibati očem in ustnicam (glejte poglavje 4.4).

Če se pojavi draženje, naj bolnik uporabi nekomedogen vlažilec, uporablja zdravilo redkeje (npr. vsak drugi dan), začasno preneha z zdravljenjem ali popolnoma preneha z zdravljenjem.

Trajanje zdravljenja mora določiti zdravnik na podlagi kliničnega stanja. Zgodnji znaki izboljšanja se pokažejo po 1 do 4 tednih zdravljenja.

Varnost in učinkovitost zdravila Epiduo pri otrocih, mlajših od 9 let, nista bili dokazani.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Ženske, ki načrtujejo nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Epiduo se ne sme nanašati na poškodovano kožo, bodisi na ureznine ali praske, ekceme ali sončne opekline.

Zdravilo Epiduo ne sme priti v stik z očmi, usti, nosnicami ali sluznicami. Če zdravilo pride v oči, takoj sperite s toplo vodo!

To zdravilo vsebuje 40 mg propilenglikola (E1520) v vsakem gramu, kar je ekvivalentno 4-% masnega odstotka.

Če se pojavi reakcija, ki kaže na občutljivost za katero koli sestavino zdravila, je treba zdravljenje z zdravilom Epiduo prekiniti.

Izogibati se je treba prekomerni izpostavljenosti sončni ali UV svetlobi.

Zdravilo Epiduo ne sme priti v stik s katerim koli barvnim materialom, vključno z lasmi in barvanimi tkaninami, saj lahko povzroči beljenje in razbarvanje.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Iz dosedanjih izkušenj z adapalenom in benzoilperoksidom ni znanih interakcij z drugimi zdravili, ki bi se uporabljala na koži in hkrati z zdravilom Epiduo. Vendar se drugih retinoidov ali benzoilperoksida ali zdravil s podobnim načinom delovanja ne sme uporabljati sočasno. Previdnost je potrebna pri uporabi kozmetike z deskvamativnim, dražilnim ali sušilnim delovanjem, saj lahko le-ta poveča draženje, ki ga povzroča zdravilo Epiduo.

Absorpcija adapalena skozi kožo je majhna (glejte poglavje 5.2), zato je interakcija s sistemskimi zdravili malo verjetna.

Perkutano prehajanje benzoilperoksida v kožo je majhno, učinkovina se popolnoma presnovi v benzojsko kislino, ki se hitro izloči. Zato je potencialna interakcija benzojske kisline s sistemskimi zdravili malo verjetna.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Retinoidi, ki jih dajemo peroralno, so povezani s prirojenimi nepravilnostmi. Če retinoide za lokalno uporabo uporabljamo v skladu z informacijami za njihovo predpisovanje, se zanje v splošnem smatra, da zaradi minimalne absorpcije skozi kožo povzročajo nizko sistemsko izpostavljenost. Vendar pa lahko posamezni dejavniki (npr. poškodovana kožna pregrada, prekomerna uporaba) prispevajo k povečani sistemski izpostavljenosti.

##### Nosečnost

Zdravilo Epiduo je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3.) med nosečnostjo in pri ženskah, ki načrtujejo nosečnost.

Podatkov o lokalni uporabi adapalena pri nosečnicah ni ali so zelo omejeni.

Študije peroralne uporabe na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visoki sistemski izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3).

Kliničnih izkušenj z lokalno uporabljenim adapalenom in benzoilperoksidom med nosečnostjo je malo. Če bolnica zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če med jemanjem tega zdravila zanosi, je treba zdravljenje prekiniti.

## Dojenje

Študij po perkutani uporabi zdravila Epiduo (gel, ki vsebuje adapalen in benzoilperoksid) na živalih ali ljudeh o prehajanju v materino mleko ni bilo izvedenih.

Učinkov na dojene novorojenčke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječih mater zdravilu Epiduo zanemarljiva. Zdravilo Epiduo se lahko uporablja med dojenjem.

Zdravila Epiduo se v obdobju dojenja ne sme uporabljati na prsih v izogib kontaktni izpostavljenosti dojenčka.

## Plodnost

Študij o plodnosti na ljudeh z zdravilom Epiduo niso izvedli.

Vendar v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah (glejte poglavje 5.3.) niso našli učinka adapalena ali benzoilperoksida na plodnost.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

### **4.8 Neželeni učinki**

Zdravilo Epiduo lahko povzroči naslednje neželene učinke na mestu uporabe:

<i>Organski sistem (po MedDRA)</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinek</i>
Očesne bolezni	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*	edem veke
Bolezni imunskega sistema	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*	anafilaktična reakcija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*	stiskanje v grlu, dispneja
Bolezni kože in podkožja	pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	suha koža, iritativni kontaktni dermatitis, draženje kože, pekoč občutek na koži, eritem, ekfoliacija kože (luščenje)
	občasni ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	srbenje, sončne opekline
	neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*	alergijski kontaktni dermatitis, otekanje obraza, bolečina kože (zbadajoča bolečina), mehurji (vezikli), razbarvanje kože (hiperpigmentacija in hipopigmentacija), urtikarija, opekline na mestu uporabe**

\*podatki iz nadzora v obdobju trženja

\*\*V večini primerov »opeklin na mestu uporabe« so bile površinske opekline, vendar so poročali tudi o primerih opeklin druge stopnje ali hudih opeklin.

Če se po nanosu zdravila Epiduo pojavi draženje kože, je intenzivnost draženja običajno blaga ali zmerna, z lokalnimi znaki in simptomi (eritem, suhost, luščenje, pekoč občutek in boleča koža (zbadajoča bolečina)), ki dosežejo vrh v prvem tednu in nato spontano izzvenijo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Zdravilo Epiduo je samo za enkrat dnevno, perkutano uporabo.

V primeru nenamernega zaužitja morajo biti uvedeni primerni simptomatski ukrepi.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za lokalno zdravljenje aken, D10AD Retinoidi za lokalno zdravljenje aken, oznaka ATC: D10AD53

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Zdravilo Epiduo vsebuje dve učinkovini, ki delujeta po različnih, vendar komplementarnih mehanizmih delovanja.

#### **Adapalen:**

Adapalen je kemijsko stabilen, derivat naftojske kisline z delovanjem podobnim retinoidom. Biokemijske študije in študije farmakološkega profila so pokazale, da adapalen deluje na patogenezo aken (*Acne vulgaris*); je močan modulator celične diferenciacije in keratinizacije ter ima protivnetne lastnosti. Mehanično se adapalen veže na specifične jedrne receptorje za retinojsko kislino. Trenutni podatki kažejo, da adapalen lokalno normalizira diferenciacijo folikularnih celic v epiteliju, kar zmanjšuje tvorbo mikrokomedonov.

V *in vitro* modelih za vrednotenje adapalen zavira kemotaktične (smerne) in kemokinetične (naključne) odzive človeških polimorfonuklearnih levkocitov, prav tako zavira presnovo arahidonske kisline v mediatorje vnetja. *In vitro* študije so pokazale zaviranje AP-1 faktorjev in zaviranje ekspresije TL (*toll-like*) receptorjev 2. Ta profil kaže, da adapalen zmanjšuje celično posredovano vnetno komponento.

#### **Benzoilperoksid:**

Dokazano je, da ima benzoilperoksid protimikrobno delovanje, posebno proti bakterijam *Cutibacterium acnes*, ki so ponavadi prisotne v z aknami prizadetimi dlačno-lojnični (pilosebacealni) enoti. Mehanizem delovanja benzoilperoksida je bil pojasnjen z njegovo visoko lipofilno aktivnostjo, ki mu omogoča prodiranje skozi povrhnjico v bakterijske in keratinocitne celične membrane pilosebacealne enote. Benzoilperoksid je priznan kot zelo učinkovito protibakterijsko sredstvo širokega spektra pri zdravljenju navadnih aken. Dokazano je, da ima baktericidni učinek z ustvarjanjem prostih radikalov, ki oksidirajo beljakovine in druge bistvene celične komponente v bakterijski steni. Najmanjša zaviralna koncentracija

benzoilperoksida je baktericidna in je dokazala učinkovitost pri občutljivih in na antibiotike odpornih sevih *C. acnes*. Poleg tega ima benzoilperoksid eksfoliativno in keratolitično delovanje.

#### Klinična učinkovitost zdravila Epiduo pri bolnikih, starejših od 12 let:

Varnost in učinkovitost zdravila Epiduo, uporabljenega enkrat dnevno, so ocenjevali v dveh 12-tedenskih, multicentričnih, kontroliranih kliničnih študijah, podobne zasnove, ki sta primerjali zdravilo Epiduo z njegovima posameznima učinkovinama, adapalenom in benzoilperoksidom v gelni podlagi ter gelno podlago samo na bolnikih z aknami. V študiji 1 in v študiji 2 je bilo vključenih skupno 2185 bolnikov. Razporeditev bolnikov je bila približno 49 % moških in 51 % žensk, starih 12 let ali več (povprečna starost: 18,3 leta; razpon: 12 – 50), ki je v izhodišču predstavljalo 20 do 50 vnetnih lezij in 30 do 100 nevnetnih lezij. Bolniki so se zdravili zaradi aken na obrazu ali drugih prizadetih območjih, enkrat dnevno, zvečer.

Merila učinkovitosti so bila:

- (1) Stopnja uspeha, odstotek bolnikov z oceno »čista« ali »skoraj čista«, na podlagi Globalne Ocene Raziskovalca (IGA - *Investigator's Global Assessment*) v tednu 12.
- (2) Sprememba in odstotek spremembe od izhodišča v tednu 12 glede na:
  - število vnetnih lezij,
  - število nevnetnih lezij,
  - skupnega števila lezij.

Rezultati učinkovitosti za vsako študijo so predstavljeni v Preglednici 1 in združeni v Preglednici 2. Zdravilo Epiduo se je izkazalo za učinkovitejše v primerjavi z njegovima monokomponentama v gelnem nosilcu v obeh študijah. Na splošno, je bil neto koristni učinek (učinkovina minus nosilec) večji za zdravilo Epiduo kot vsota neto koristnih učinkov obeh posameznih komponent, kar kaže na potenciranje terapevtskega učinka obeh učinkovin pri uporabi kombinacije obeh v fiksni odmerku.

Zgodnji učinek zdravljenja z zdravilom Epiduo je bil dosledno opažen v študiji 1 in študiji 2 glede števila vnetnih lezij v tednu 1. Nevnetne lezije (odprti in zaprti komedoni) so se opazno odzvale med tednoma zdravljenja 1 in 4. Koristnost na vozličke v aknah ni bila ugotovljena.

#### ***Preglednica 1: Klinična učinkovitost v dveh primerjalnih preskušanjih***

<b>Študija 1</b>				
<b>Študija 1</b>	<b>Adapalen+BPO<sup>3</sup></b>	<b>Adapalen</b>	<b>BPO<sup>3</sup></b>	<b>Gelni nosilec</b>
<b>Teden 12 LOCF<sup>1</sup>; ITT<sup>2</sup></b>	<b>N=149</b>	<b>N=148</b>	<b>N=149</b>	<b>N=71</b>
<b>Uspeh (»čista«, »skoraj čista«)</b>	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p=0,008	23 (15,4 %) p=0,003	7 (9,9 %) p=0,002
<b>Mediana zmanjšanja (% zmanjšanja) v</b>				
Številu vnetnih lezij	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p<0,001	13 (43,6 %) p<0,001	11 (37,8 %) p<0,001
Številu nevnetnih lezij	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p<0,001	16 (36,4 %) p<0,001	14 (37,5 %) p<0,001
Skupnem številu lezij	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p<0,001	27 (35,6 %) p<0,001	26 (31,0 %) p<0,001
<b>Študija 2</b>				
<b>Študija 2</b>	<b>Adapalen+BPO</b>	<b>Adapalen</b>	<b>BPO<sup>3</sup></b>	<b>Gelni nosilec</b>
<b>Teden 12 LOCF<sup>1</sup>; ITT<sup>2</sup></b>	<b>N=415</b>	<b>N=420</b>	<b>N=415</b>	<b>N=418</b>
<b>Uspeh (»čista«, »skoraj čista«)</b>	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p<0,001	92 (22,2 %) p=0,006	47 (11,3 %) p<0,001
<b>Mediana zmanjšanja (% zmanjšanja) v</b>				

Številu vnetnih lezij	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p<0,001	16 (55,6 %) p=0,068	10 (34,3 %) p<0,001
Številu nevnetnih lezij	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p=0,048	20 (44,1 %) p<0,001	14 (29,5 %) p<0,001
Skupnem številu lezij	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p=0,002	38 (48,1 %) p<0,001	24 (28,0 %) p<0,001

<sup>1</sup> LOCF: Metoda Prenos zadnjega opažanja (*Last observation carried forward*)

<sup>2</sup> ITT: Skupina z namenom zdravljenja (*Intend to treat*)

<sup>3</sup> BPO: benzoilperoksid

### **Preglednica 2: Klinična učinkovitost v združenih primerjalnih raziskavah**

	<b>Adapalen+BPO N=564</b>	<b>Adapalen N=568</b>	<b>BPO N=564</b>	<b>Gelni nosilec N=489</b>
<b>Uspeh (»čista«, »skoraj čista«)</b>	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
<b>Mediana zmanjšanja (% zmanjšanja) v</b>				
Številu vnetnih lezij	16,0 (62,1 %)	14,0 (50,0 %)	15,0 (54,0 %)	10,0 (35,0 %)
Številu nevnetnih lezij	23,5 (52,8 %)	21,0 (45,0 %)	19,0 (42,5 %)	14,0 (30,7 %)
Skupnem številu lezij	41,0 (54,8 %)	34,0 (44,0 %)	33,0 (44,9 %)	23,0 (29,1 %)

### Klinična učinkovitost zdravila Epiduo pri otocih, starih med 9 in 11 let:

V pediatričnem kliničnem preskušanju z zdravilom Epiduo gel, enkrat na dan, 12 tednov, je bilo vključenih 285 otrok z aknami (*Acne vulgaris*), starih od 9 do 11 let (53 % bolnikov je bilo starih 11 let, 33 % je bilo starih 10 let in 14 % jih je bilo starih 9 let) z rezultatom 3 (zmerno) na IGA lestvici in z najmanj 20, vendar ne več kot 100 celokupnim številom lezij (nevnetnih in/ali vnetnih) na obrazu (vključno z nosom) ob začetku študije.

V študiji so ugotovili, da sta učinkovitostni in varnostni profil zdravila Epiduo gel pri zdravljenju aken na obrazu v tej posebni, mlajši starostni skupini v skladu z rezultati drugih ključnih študij, izvedenih pri osebah z aknami, starih 12 let in več, kar kaže na znatno učinkovitost s sprejemljivo toleranco.

Trajna učinkovitost zgodnjega zdravljenja z zdravilom Epiduo gel v primerjavi z gelnim nosilcem je bila dosledno dosežena za vse lezije (vnetne, nevnetne, skupne) po tednu 1 in se je nadaljevala vse do tedna 12.

<b>Študija 3</b>		
<b>Teden 12 LOCF; ITT</b>	<b>Adapalen+BPO N=142</b>	<b>Gelni vehikel N=143</b>
<b>Uspeh (»čista«, »skoraj čista«)</b>	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
<b>Mediana zmanjšanja (% zmanjšanja) v</b>		
Številu vnetnih lezij	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Številu nevnetnih lezij	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Skupnem številu lezij	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične (FK) lastnosti zdravila Epiduo so podobne FK profilu samega gela, ki vsebuje 0,1 % adapalena.

V 30-dnevni FK študiji, izvedeni na bolnikih z aknami, ki so jih preskušali bodisi s fiksno kombinacijo v gelu ali z odgovarjajočo formulacijo s samim 0,1 % adapalenom pod okrepljenimi pogoji (z uporabo

2 g gela dnevno), ni bilo mogoče določiti količine adapalena v večini vzorcev plazme (meja določljivosti 0,1 ng/ml). Nizke vrednosti adapalena ( $c_{max}$  med 0,1 in 0,2 ng/ml) so bile izmerjene v dveh vzorcih krvi bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Epiduo in pri treh vzorcih bolnikov, ki so se zdravili z 0,1 % gelom adapalena. Največja površina pod krivuljo ( $AUC_{0-24h}$ ), je bila določena v skupini, ki je prejela fiksno kombinacijo in je znašala 1,99 ng\*h/ml.

Ti rezultati, kjer je bila sistemska izpostavljenost adapalenu dosledno nizka, so primerljivi z rezultati predhodno izvedenih študij z različnimi formulacijami 0,1 % adapalena.

Perkutano prehajanje benzoilperoksida je majhno, ko se uporablja na koži, se v celoti pretvori v benzojsko kislino in hitro izloči.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, fototoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Reproduktivne študije toksikologije s peroralno ali dermalno uporabljenim adapalenom so bile izvedene na podganah in kuncih. Teratogeni učinek je bil dokazan pri visoki sistemske izpostavljenosti (peroralni odmerki od 25 mg/kg/dan). Pri nižji izpostavljenosti (odmerki za lokalno uporabo: 6 mg/kg/dan) so opazili spremembe v številu reber ali vretenc.

Študije na živalih, vključujejo študije lokalne prenosljivosti in študije toksičnosti pri ponavljajočih dermalnih odmerkih, izvedene z zdravilom Epiduo na podganah, psih in majhnih prašičih do 13 tednov so v skladu s pričakovanji za kombinacije, ki vsebujejo benzoilperoksid, pokazale lokalno draženje in potencialno preobčutljivost. Sistemska izpostavljenost adapalena po ponavljajoči dermalni uporabi fiksne kombinacije pri živalih je zelo nizka, v skladu s kliničnimi farmakokinetičnimi podatki. Benzoilperoksid se hitro in popolnoma pretvori v benzojsko kislino v koži in se po absorpciji izloči z urinom, z majhno sistemske izpostavljenostjo.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja adapalena so preskušali peroralno na podganah. Po uporabi adapalena peroralno v odmerkih do 20 mg/kg/dan ni bilo neželenih učinkov na sposobnost razmnoževanja in plodnost, preživetje legla F1, rast in razvoj do odstavljanja ter kasnejšo sposobnost razmnoževanja.

Študija toksičnosti za razmnoževanje in razvoj, ki je bila izvedena na skupinah podgan, izpostavljenih peroralnim odmerkom benzoilperoksida do 1000 mg/kg/dan (5 ml/ kg), je pokazala, da benzoilperoksid ne povzroča teratogenosti ali vpliva na reproduktivno funkcijo pri odmerkih do 500 mg/ kg/ dan.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat  
natrijev dokusat  
glicerol  
poloksamer  
propilenglikol (E1520)  
Simulgel 600 PHA (kopolimer akrilamida in natrijevega akriloidimetiltaurata, izohexsadekana, polisorbata 80, sorbitan oleata)  
prečiščena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Rok uporabnosti zdravila Epiduo po prvem odprtju: 6 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Epiduo je pakirano v dveh vrstah vsebnikov:

Tuba:

5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g in 90 g bele, plastične tube, s telesom in pokrovčkom iz polietilena visoke gostote, zaprta z belo polipropilensko navojno zaporko.

Večodmerni vsebnik z brezračno črpalko:

15 g, 30 g, 45 g in 60 g beli, večodmerni vsebnik z brezračno črpalko in varnostno zaporko, iz polipropilena, polietilena nizke gostote in polietilena visoke gostote.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Galderma International

Tour Europlaza

20, avenue André Prothin, La Défense 4

92 927 Paris La Défense cedex

Francija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/18/02467/001-010

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. 7. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 4. 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

4. 5. 2023