

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alluzience 200 Speywood jednotek/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Komplex *Clostridium botulinum* toxin A s hemagglutininem 200 Speywood jednotek/ml. Jednotky botulotoxinu nejsou zaměnitelné mezi jednotlivými přípravky. Dávky doporučené ve Speywood jednotkách se liší od jiných přípravků obsahujících botulotoxin. Jedna injekční lahvička obsahuje 125 Speywood jednotek v 0,625 ml roztoku. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.  
Čirý bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Alluzience je indikován k dočasnému zlepšení vzhledu středně závažných až závažných glabellárních vrásek (svislé linie mezi obočím) viditelných při maximálním zamračení u dospělých pacientů do 65 let věku, jestliže závažnost těchto linií má důležitý psychologický dopad na pacienta.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Jednotky botulotoxinu se liší v závislosti na léčivém přípravku. Speywood jednotky nejsou zaměnitelné mezi jednotlivými přípravky. Dávky doporučené ve Speywood jednotkách se liší od jiných přípravků obsahujících botulotoxin.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Alluzience u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Použití přípravku Alluzience u pacientů do 18 let věku se nedoporučuje.

##### Způsob podání

Přípravek Alluzience má být podán pouze lékařem, který má odpovídající kvalifikaci a zkušenosti s touto léčbou a má požadované vybavení.

Injekční lahvička přípravku Alluzience se má použít pouze k léčbě jednoho pacienta během jednoho sezení. Před podáním odstraňte veškerý make-up a desinfikujte kůži lokálním antiseptikem.

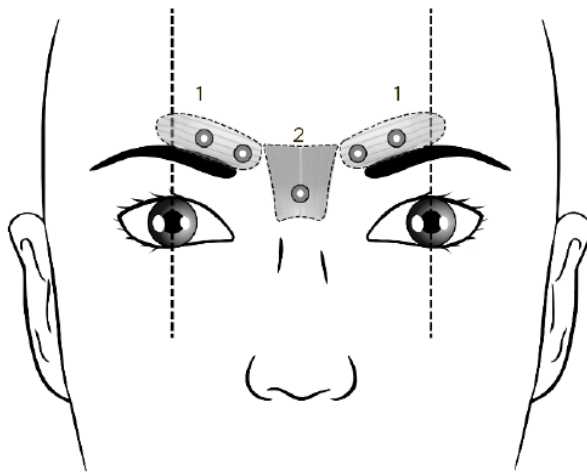
Intramuskulární injekce se provede pomocí sterilní jehly o vhodném rozměru.

Dávkování a léčebné intervaly závisí na vyhodnocení individuální odpovědi pacienta.

Medián doby do nástupu, jak byl subjektivně hlášen pacienty, byl 3 dny (většina pacientů uvedla účinek do 2 až 3 dnů, někteří pacienti hlásili účinek během 24 hodin). Účinek byl prokázán po dobu až 6 měsíců po injekci.

Léčebný interval nemá být častěji než každé 3 měsíce.

Doporučená místa vpichu pro glabelární vrásky jsou popsána níže:



1. Musculus corrugator  
2. Musculus procerus

#### Instrukce pro podání:

Doporučená dávka je 0,25 ml roztoku (50 Speywood jednotek) rozdělených do 5 injekčních míst, 0,05 ml (10 Speywood jednotek) se podá intramuskulárně do každého z 5 míst: 2 injekce do každého *musculus corrugator* a jedna do *musculus procerus* poblíž nasofrontálního úhlu. Anatomické orientační body mohou být snáze identifikovatelné, pokud se sledují a palpují při pacientově maximálním zamračení. Před injekcí přiložte palec nebo ukazovák pevně pod hranu orbity, aby se předešlo extravazaci pod orbitální hranu. Během injekce by jehla měla směřovat nahoru a mediálně. Aby se snížilo riziko ptózy, vyvarujte se podání blízko *musculus levator palpebrae superioris*, zvláště u pacientů s výraznějšími depresory obočí (*depressor supercillii*). Injekce do *musculus corrugator* musí být podány do střední části tohoto svalu, alespoň 1 cm nad hranu orbity.

#### Obecné informace

V případě selhání léčby nebo sníženého účinku po opakovaných podáních se má použít alternativní léčebná metoda. V případě selhání léčby po prvním léčebném sezení mohou být zváženy následující přístupy:

- Analýza příčin selhání, např. podání do nesprávných svalů, nevhodná injekční technika, tvorba toxin-neutralizujících protilátek;
- Přehodnocení relevance léčby botulotoxinem A.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přítomnost infekce v navrhovaných místech podání;

Přítomnost myasthenia gravis, Lambertova-Eatonova syndromu nebo amyotrofické laterální sklerózy.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je třeba věnovat pozornost tomu, aby přípravek Alluzience nebyl podán do krevní cévy.

Injekce přípravku Alluzience se nedoporučuje u pacientů s anamnézou dysfagie a aspirace. U botulotoxinu byly velmi vzácně hlášeny nežádoucí reakce pravděpodobně související s šířením toxinu do míst vzdálených od místa podání. Poruchy polykání a dýchání jsou závažné a mohou být příčinou úmrtí.

Velmi vzácně byly po léčbě botulotoxinem A nebo B hlášeny případy úmrtí, příležitostně v souvislosti s dysfagií, pneumopatií (zahrnující dyspnoeu, respirační selhání, zástavu dechu a další příznaky) a/nebo u pacientů s významnou astenií.

Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc v případě, že nastanou obtíže s polykáním, s řečí nebo s dýcháním.

Přípravek Alluzience má být použit s opatrností u pacientů s rizikem nebo s klinickými známkami výrazné poruchy neuromuskulárního přenosu. Tito pacienti mohou mít zvýšenou citlivost na agens jako je botulotoxin a po léčbě může následovat nadměrná svalová slabost.

Před podáním přípravku Alluzience je nezbytné vyšetřit anatomii obličeje pacienta. V úvahu má být brána obličejeová asymetrie, ptóza, nadměrná dermatochalasia, zjizvení a jakékoli změny anatomie, jako výsledek předchozí chirurgické intervence.

Při použití přípravku Alluzience v oblasti okolo očí byly hlášeny případy suchých očí (viz bod 4.8). Je důležité věnovat pozornost tomuto nežádoucímu účinku, protože suché oči mohou predisponovat k poruchám rohovky. K prevenci poruch rohovky mohou být nutné ochranné kapky, mast, překrytí oka náplastí nebo jiné prostředky k ochraně oka.

Doporučená dávka a frekvence podání přípravku Alluzience nesmí být překročena.

Pacienti léčení doporučenou dávkou mohou pocítit přehnanou svalovou slabost.

Opatrnosti je třeba, jestliže se přípravek Alluzience používá v přítomnosti zánětu v navrženém místě podání nebo pokud cílový sval vykazuje/cílové svaly vykazují nadměrnou slabost nebo atrofii. Po použití botulotoxinu byly hlášeny případy svalové atrofie (viz bod 4.8).

Tak jako u všech intramuskulárních injekcí, použití přípravku Alluzience se nedoporučuje u pacientů, kteří mají prodlouženou dobu krvácivosti.

Jedna injekční lahvička přípravku Alluzience se musí použít pro léčbu jednoho pacienta během jednoho sezení.

Zbytek nepoužitého přípravku se musí zlikvidovat tak, jak je uvedeno v bodě 6.6. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při inaktivaci a likvidaci zbylého nepoužitého roztoku (viz bod 6.6).

##### Tvorba protilátek

Injekce v častějším intervalu nebo ve vyšší dávce mohou zvýšit riziko tvorby neutralizačních protilátek proti botulotoxinu. Klinicky může tvorba neutralizujících protilátek snížit účinnost následné léčby.

##### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce s obsahem 125 jednotek, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Souběžná léčba přípravkem Alluzience a aminoglykosidy nebo jinými látkami interferujícími s neuromuskulárním přenosem (např. látky podobné kurare) má být podávána s opatrností, protože účinek botulotoxinu může být potencován.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o podávání botulotoxinu typu A těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Alluzience v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

##### Kojení

Není známo, zda se přípravek Alluzience vylučuje do lidského mateřského mléka. Přípravek Alluzience se během kojení nemá používat.

##### Fertilita

Neexistují žádné klinické údaje zkoumající účinek Alluzience na plodnost. Ve studiích na zvířatech neexistují důkazy o přímém účinku přípravku Alluzience na plodnost (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Alluzience má mírný nebo střední vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Existuje potenciální riziko vzniku místní svalové slabosti nebo poruch zraku spojených s použitím tohoto léčivého přípravku, jež může dočasně narušit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Většina nežádoucích účinků hlášených z klinických studií s přípravkem Alluzience byla mírné až střední intenzity a reverzibilní. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy a reakce v místě injekce. Incidence nežádoucích účinků měla při opakované léčbě klesající tendenci.

Velmi vzácně byly u botulotoxinu hlášeny nežádoucí reakce související s šířením účinku toxinu do míst vzdálených od místa podání (zvýšená svalová slabost, dysfagie, aspirační pneumonie, v některých případech fatální) (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky z pivotních, placebem kontrolovaných klinických studií s přípravkem Alluzience, a také z pivotních placebem kontrolovaných klinických studií s přípravkem se stejnou účinnou látkou ve

formě prášku jsou prezentovány níže a jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů (SOC) pro každý preferovaný termín v systému MedDRA (tabulka 1).

#### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována následovně:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích

Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Bolest hlavy <u>Časté</u> Paréza obličeje* <u>Méně časté</u> Závrať
Poruchy oka	<u>Časté</u> Ptóza očního víčka, edém očního víčka, ptóza obočí, suché oko, zvýšená tvorba slz, astenopie*, svalové záškuby (záškuby svalů okolo očí)* <u>Méně časté</u> Záškuby očního víčka, porucha zraku*, rozmazané vidění*, diplopie* <u>Vzácné</u> Okohybná porucha*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Reakce v místě vpichu (periorbitální hematoma, hematoma, tvorba modřin, bolest, parestezie, erytém, otok, pruritus, edém*, vyrážka*, podráždění*, nepříjemný pocit*, bodání*), astenie*, únava*, onemocnění podobné chřipce*
Poruchy imunitního systému	<u>Méně časté</u> Hypersenzitivita (oční alergie, přecitlivělost, vyrážka)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Méně časté</u> Vyrážka*, pruritus* <u>Vzácné</u> Kopřivka*

\* další nežádoucí účinky pozorované pouze v klinických studiích s přípravkem se stejnou účinnou látkou ve formě prášku

#### Post-marketingová zkušenost

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence výskytu
Poruchy nervového systému	Hypesthesie	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalová atrofie	Není známo

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

#### 4.9 Předávkování

Po nadměrných dávkách botulotoxinu lze očekávat rozvoj neuromuskulární slabosti s řadou různých příznaků. Způsobí-li nadměrné dávky paralýzu respiračních svalů, může být zapotřebí respirační podpora. V případě předávkování má být pacient lékařsky sledován z hlediska příznaků nadměrné svalové slabosti nebo svalové paralýzy. Může být potřebná symptomatická léčba.

Příznaky předávkování se nemusí objevit bezprostředně po podání.

Hospitalizace má být zvažena u pacientů se symptomy předávkování botulotoxinem (tj. kombinace svalové slabosti, ptózy, diplopie, poruchy polykání či řeči nebo paréza respiračních svalů).

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná periferně působící myorelaxancia,  
ATC kód: M03AX01

##### Mechanismus účinku

Primárním farmakodynamickým účinkem botulotoxinu typu A je chemická denervace léčeného svalu, jež má za následek měřitelný pokles sduženého akčního potenciálu svalu. To způsobuje lokalizované snížení svalové aktivity.

Botulotoxin typu A je myorelaxans, které dočasně oslabuje aktivitu svalů. Po injekci botulotoxinu typu A účinkuje tak, že blokuje transport neurotransmitteru acetylcholinu na neuromuskulárních spojích, které se nacházejí mezi nervovým zakončením a svalovým vláknem. Mechanismus účinku zahrnuje 4 hlavní fáze. Aby se účinek projevil, musí všechny tyto fáze proběhnout správně. Následkem je zastavení kontrakcí cílových svalů. Účinek přetrvává po dobu, dokud se spoj nezotaví a neobnoví se svalová aktivita.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve 2 pivotních studiích bylo léčeno celkem 372 pacientů s glabelárními vráskami středního až těžkého stupně, 250 v doporučené dávce 50 Speywood jednotek a 122 placebem.

Většina pacientů subjektivně uvedla účinek do 2 až 3 dnů, včetně 23 % pacientů, kteří uvedli účinek během 1 dne.

Jeden měsíc po injekci byl podíl respondérů podle hodnocení zkoušejícího statisticky významně vyšší u pacientů léčených přípravkem Alluzience ve srovnání s placebem (primární cílový parametr), stejně jako ve všech ostatních časových bodech od 8 dnů do 6 měsíců (tabulka 2).

Tabulka 2: *Investigator Live Assessment* při maximálním zamračení - míra odpovědi (%) v různých časových bodech

Návštěva po injekci	Alluzience (n=250)	Placebo (n=122)
8 dní	80,0 %	2,5 %
1 měsíc	87,6 %	2,5 %
2 měsíce	76,8 %	1,7 %
3 měsíce	57,6 %	1,7 %
4 měsíce	36,3 %	1,8 %

Návštěva po injekci	Alluzience (n=250)	Placebo (n=122)
5 měsíců	17,5 %	0,9 %
6 měsíců	10,0 %	0,9 %

Poznámka: Respondér je definován jako osoba, která má při výchozím stavu stupeň závažnosti střední nebo závažný a při dané návštěvě má stupeň závažnosti žádný nebo mírný.

Míra odpovědi, primární cílový parametr účinnosti ve 29. dni, se statisticky významně lišila od placeba ( $p < 0,0001$ ). Míry odpovědi v jiných časových bodech se nominálně lišily od placeba ( $p$ -hodnoty v rozmezí od  $\leq 0,0001$  do  $0,0008$ ).

Podíl respondérů podle sebehodnocení pacientů byl vyšší u pacientů léčených přípravkem Alluzience ve srovnání s placebem ve všech časových bodech od 8 dnů do 6 měsíců (tabulka 3).

Tabulka 3: *Self-assessment* pacienta - míra odpovědi (%) v různých časových bodech

Návštěva po injekci	Alluzience (n=250)	Placebo (n=122)
8 dní	66,0 %	4,9 %
1 měsíc	76,8 %	5,7 %
2 měsíce	72,4 %	2,5 %
3 měsíce	48,8 %	3,4 %
4 měsíce	32,7 %	4,3 %
5 měsíců	23,1 %	4,3 %
6 měsíců	15,1 %	2,6 %

Poznámka: Respondér je definován jako osoba, která má při výchozím stavu stupeň závažnosti střední nebo závažný a při dané návštěvě má stupeň závažnosti žádný nebo mírný.

Míry odpovědi se nominálně lišily od placeba,  $p$ -hodnot byla ve všech časových bodech  $\leq 0,0001$ .

Úroveň spokojenosti pacientů 1 měsíc po injekci ukázala, že 85,2 % pacientů po použití Alluzience bylo buď spokojeno, nebo velmi spokojeno, ve srovnání s 9 % pacientů léčených placebem.

Estetické a psychologické zlepšení bylo sledováno pomocí stupnic Face-Q. Pro stupnici celkového vzhledu obličeje (která zahrnuje hodnocení subjektů pro souměrnost tváře, vzhled na konci dne, svěžest obličeje, odpočatý vzhled, vzhled při probuzení a vzhled pod ostrým světlem) a stupnici psychologické pohody (která zahrnuje hodnocení subjektu podle pocitu, že se cítím dobře, sebezpřijetí, pocit komfortu sám se sebou, pocit, že se sám(a) sobě líbím, pocit štěstí, pocit přitažlivosti a pocit sebevědomí) měsíc po injekci vykazovali pacienti léčení přípravkem Alluzience zlepšení skóre pro každou z těchto stupnic ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni placebem (nominální hodnota  $p < 0,0001$ ).

V dlouhodobé otevřené studii fáze III trávající 12 měsíců dostalo celkem 595 pacientů až 5 léčebných cyklů s přípravkem Alluzience. Podle hodnocení zkoušejícího, hodnocení pacientů, spokojenosti pacientů a dotazníků FACE-Q se účinnost udržela po dobu 12 měsíců.

Podíl respondérů při maximálním zamračení stanovený hodnotitelem 1 měsíc po injekci přetrvával během opakovaných injekčních cyklů (mezi 82,2 % a 87,8 %). Odpovídající podíly 3 měsíce po injekci se pohybovaly mezi 45,3 % a 56,8 % v průběhu 5 léčebných cyklů.

Pacienti (celkem 595), kteří dostávali Alluzience po dobu 12 měsíců, byli testováni na tvorbu protilátek. Žádní pacienti nebyli pozitivně testováni na protilátky neutralizující toxiny.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Neočekává se, že by byl přípravek Alluzience po i.m. podání v doporučené dávce přítomen v periferní krvi v měřitelných hladinách. Z tohoto důvodu nebyly farmakokinetické studie provedeny.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V reprodukčních studiích na potkanech a králících byla při vysokých dávkách pozorována závažná maternální toxicita spojená s implantační ztrátou. V dávkách odpovídajících 60 až 100-násobku doporučené dávky pro člověka (50 SU) u králíků a potkanů nebyla pozorována žádná embryonální toxicita. Žádná teratogenní aktivita nebyla u těchto druhů pozorována. U potkanů byla fertilita samic snížena v důsledku sníženého páření sekundárně vzniklého při svalové paralýze při vysokých dávkách.

Ve studiích chronické toxicity provedených na potkanech nebyly žádné náznaky systémové toxicity v dávkách odpovídajících 75-násobku doporučené dávky pro člověka (50 SU) rozdělené stejnou měrou mezi pravý a levý m. gluteus.

Studie akutní toxicity, chronické toxicity a lokální tolerance v místě podání neukázaly žádné neobvyklé nežádoucí lokální nebo systémové účinky v klinicky relevantních dávkách.

### Posouzení rizika pro životní prostředí

Přípravek Alluzience pravděpodobně nepředstavuje riziko pro životní prostředí.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

L-histidin  
Sacharosa  
Chlorid sodný  
Polysorbát 80  
Kyselina chlorovodíková pro úpravu pH  
Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

12 měsíců

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí injekční lahvičky z chladničky se doporučuje nechat injekční lahvičku, aby dosáhla pokojové teploty.

Pokud je přípravek Alluzience neotevřený a chráněný před světlem, může být ponechán při teplotách maximálně do 25 °C po dobu 12 hodin. Pokud není použit do 12 hodin po vyjmutí z chladničky, má být přípravek Alluzience zlikvidován.



Po otevření injekční lahvičky musí být přípravek použit okamžitě.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Druh obalu/uzávěru

Injekční lahvička ze skla třídy I, zátka z butylové pryže a hliníkové těsnění s polypropylenovým odtrhovacím víčkem.

### Obsah balení

Jedna injekční lahvička obsahuje 125 jednotek komplexu *Clostridium botulinum* toxinu A s hemaglutininem v 0,625 ml roztoku.

Čirý bezbarvý roztok.

### Velikost balení:

Jednotlivá balení:

Balení obsahující 1 nebo 2 injekční lahvičky přípravku Alluzience.

Vícečetné balení

Vícečetné balení obsahuje 6 jednotlivých balení, z nichž každé obsahuje 2 injekční lahvičky přípravku Alluzience.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Bezprostředně po léčbě pacienta má být veškerý zbytek přípravku Alluzience, který může být v injekční lahvičce nebo ve stříkačce, inaktivován zředěným roztokem chlornanu (1 % volného chloru).

Vylitý přípravek Alluzience se musí utřít absorpčním hadříkem napuštěným zředěným roztokem chlornanu.

Jakýkoli nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místnímu požadavky.

### DOPORUČENÍ PRO PŘÍPAD JAKÉKOLI NEHODY BĚHEM MANIPULACE S BOTULOTOXINEM

- Jakýkoli vylitý přípravek se musí utřít suchým absorpčním materiálem.
- Kontaminované povrchy se mají očistit s použitím absorpčního materiálu napuštěného roztokem chlornanu sodného (chloramin, chlorové vápno) a poté vysušit.
- Pokud se lahvička rozbije, postupujte, jak je zmíněno výše, opatrným sebráním kousků rozbitého skla a setřením produktu tak, aby nedošlo k žádnému poranění kůže.
- Pokud dojde ke kontaktu přípravku s kůží, omyjte postiženou oblast roztokem chlornanu sodného (chloramin, chlorové vápno) a potom hojně opláchněte vodou.
- Pokud přijde přípravek do kontaktu s očima, vypláchněte je důkladně velkým množstvím vody nebo očním roztokem k výplachu očí.
- Přijde-li přípravek do kontaktu se zraněním, pořezanou nebo porušenou kůží, důkladně vypláchněte postižené místo velkým množstvím vody a učiňte vhodná lékařská opatření podle množství vstříknuté dávky.

Tyto instrukce pro manipulaci a likvidaci mají být striktně dodrženy.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 Quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

63/433/19-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 9. 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 3. 2023