

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Treosulfan Tillomed 5 g prášek pro infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje treosulfanum 5 g.

Po rekonstituci obsahuje 1 ml roztoku treosulfanum 50 mg.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý, krystalický koláč nebo prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1. Terapeutické indikace

Treosulfan je určen k paliativní léčbě pokročilého epitelového karcinomu ovaria po alespoň jedné řadě standardní léčby.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dávka treosulfanu jako monoterapie je 5–8 g/m<sup>2</sup>.

U pacientek s rizikovými faktory, jako je předchozí léčba myelosupresivou nebo radioterapie, a zhoršeným zdravotním stavem má být dávka snížena na 6 g/m<sup>2</sup> či méně.

Léčba se má opakovat každé tři až čtyři týdny.

V kombinaci s cisplatinou má být treosulfan podáván v dávce 5 g/m<sup>2</sup> v cyklech opakujících se každé 3–4 týdny.

##### *Délka léčby*

Obvykle probíhá 6 cyklů léčby treosulfanem.

V případě progresivního onemocnění a/nebo výskytu nepřijatelných nežádoucích účinků musí být léčba ukončena.

##### *Úprava dávkování*

Pokud po podání treosulfanu klesne počet leukocytů pod 1 000/μl a/nebo počet trombocytů klesne pod 25 000/μl, musí být následující dávka snížena o 1 g/m<sup>2</sup>.

Léčba by neměla pokračovat, pokud je po třech týdnech počet leukocytů nižší než 3 500/μl nebo počet trombocytů k nižší než 100 000/μl. Krevní obraz je třeba opakovat s týdenním intervalem a léčbu bude možné znovu zahájit, pokud budou hematologické parametry uspokojivé.

Pokud však zůstanou hodnoty nezměněny, je třeba dávku treosulfanu snížit na 6 g/m<sup>2</sup> v případě monoterapie a na 3 g/m<sup>2</sup> v kombinaci s cisplatinou.

V případě, že počet leukocytů neklesne během léčby pod 3 500/μl a/nebo počet trombocytů neklesne pod 100 000/μl, může být dávka v následujícím průběhu léčby zvýšena o 1 g/m<sup>2</sup>.

#### *Starší pacientky a pacientky s poruchou funkce ledvin*

Treosulfan je vylučován ledvinami. U starších pacientek a pacientek s poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat krevní obraz a dávku upravit odpovídajícím způsobem.

#### *Pediatrická populace*

Treosulfan se nedoporučuje podávat dětem.

#### Způsob podání

Treosulfan Tillomed se podává intravenózní infuzí po dobu 15 až 30 minut.

#### *Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3. Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku.

Těžký a trvalý útlum kostní dřeně.

Kojení (viz bod 4.6).

### **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Riziko infekce*

Zvyšuje se riziko infekcí (mykotických, virových, bakteriálních).

#### *Hematologické účinky a monitorování krevního obrazu*

Nežádoucí účinek, který omezuje dávku treosulfanu, je myelosuprese, která je obvykle reverzibilní. To se projevuje snížením počtu leukocytů a trombocytů a snížením hemoglobinu. Leukocyty a trombocyty obvykle dosáhnou úrovně, jakou měly před zahájením léčby, po 28 dnech.

Vzhledem k tomu, že inhibice funkce kostní dřeně je kumulativní, musí být krevní obraz počínaje třetí fází léčby monitorován v kratších intervalech.

To je důležité zejména v případě, že je treosulfan kombinován s dalšími formami léčby, které potlačují funkci kostní dřeně, jako je radioterapie.

#### *Riziko malignity*

Při dlouhodobé léčbě perorálně podávanými dávkami treosulfanu se u osmi pacientek (1,4 % z 553 pacientek) rozvinula akutní nelymfocytární leukemie. Riziko vzešlo z kumulativní dávky treosulfanu. Kromě toho byly hlášeny jednotlivé případy myelomu, myeloproliferativního onemocnění a myelodysplastického syndromu.

#### *Srdeční toxicita*

Nelze vyloučit, že jeden z případů kardiomyopatie souvisel s podáváním treosulfanu.

#### *Plicní toxicita*

V případě rozvinutí alergické alveolity nebo plicní fibrózy je třeba léčbu treosulfanem trvale ukončit.

#### *Riziko hemoragické cystitidy*

Vzhledem k možnému vývoji hemoragické cystitidy se pacientkám doporučuje 24 hodin po intravenózní infuzi pít více tekutin.

### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že je treosulfan vylučován ledvinami, je třeba pečlivě sledovat krevní obraz u pacientek s poruchou funkce ledvin a dávka musí být přiměřeně upravena (viz bod 4.2).

### *Použití s živými vakcínami*

Cytostatická léčba může po očkování pomocí živých vakcín zvyšovat riziko vzniku generalizované infekce. Proto se u pacientek používajících treosulfan nemají používat živé vakcíny.

### *Extravazace*

Během infuze je třeba dbát na to, aby byla používána pouze bezchybná technika, protože v důsledku extravazace roztoku treosulfanu do okolních tkání se může projevit bolestivá zánětlivá reakce. Pokud k extravazaci dojde, infuze by měla být okamžitě zastavena a případnou zbývající dávku je třeba podat do jiné žíly.

### *Prevence otěhotnění*

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu prvních šesti měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

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

U jedné pacientky byl současným podáváním treosulfanu snížen účinek ibuprofenu/chlorochinu.

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

### **Ženy ve fertilním věku**

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu prvních šesti měsíců po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

### **Těhotenství**

Údaje o podávání treosulfanu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

Na základě zkušeností získaných u člověka má treosulfan, stejně jako všechny alkylační látky, mutagenní potenciál.

Vzhledem k tomu, že však nelze při podávání treosulfanu vyloučit poškození plodu, neměl by se treosulfan v těhotenství použít, pokud klinický stav ženy léčbu treosulfanem nevyžaduje.

Jestliže během léčby treosulfanem nebo po jejím ukončení dojde k otěhotnění, je třeba zvážit možnost genetického poradenství.

### **Kojení**

Není známo, zda se treosulfan/metabolit vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/dítě nelze vyloučit.

Podávání přípravku Treosulfan Tillomed je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Fertilita

Dosud nejsou k dispozici žádné údaje.

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

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku treosulfanu na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Případná nauzea a zvracení mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou myelosuprese a gastrointestinální potíže. Jsou obvykle lehké a po léčbě treosulfanem vymizí. Dávku limitující nežádoucí účinek treosulfanu je útlum kostní dřeně.

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

###### Frekvence

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)

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	<i>Časté:</i> Infekce (mykotické, virové, bakteriální)  <i>Není známo:</i> Sepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčeno (zahrnující cysty a polypy)	<i>Méně časté:</i> S léčbou související sekundární malignity (akutní nelymfocytární leukemie, myelodysplastický syndrom, myelom, myeloproliferativní onemocnění)
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Velmi časté:</i> Myelosuprese (leukocytopenie, neutropenie, trombocytopenie, anémie)  <i>Velmi vzácné:</i> Pancytopenie
Poruchy imunitního systému	<i>Vzácné:</i> Alergické reakce
Endokrinní poruchy	<i>Velmi vzácné:</i> Addisonova choroba
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Velmi vzácné:</i> Hypoglykemie
Poruchy nervového systému	<i>Velmi vzácné:</i> Parestezie
Srdeční poruchy	<i>Velmi vzácné:</i> Kardiomyopatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Velmi vzácné:</i> Plicní fibróza, alergická alveolitida, pneumonie
Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> Zvracení, nauzea <i>Méně časté:</i> Stomatitida
Onemocnění jater a žlučníku	<i>Velmi vzácné:</i>  Žloutenka, zvýšené hodnoty jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Velmi časté:</i> Alopecie (obvykle lehká), bronzová pigmentace kůže  <i>Velmi vzácné:</i> Sklerodermie, spuštění psoriázy, erytém, urtikarie
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Velmi vzácné:</i> Hemoragická cystitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi vzácné:</i> Onemocnění podobné chřipce, lokální bolestivé a závažné reakce (v případě extravazace)

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Riziko sekundárních malignit

Nekomerční sběr dat uvedl sedm pacientů (1,3 % z 553 pacientů), u kterých se během dlouhodobé perorální léčby treosulfanem rozvinula akutní nelymfatická leukémie. Riziko se odvíjelo od kumulativní dávky treosulfanu. Spontánní systém hlášení také uvedl izolované případy výskytu myelomu, myeloproliferativního onemocnění nebo myelodysplastických syndromů po léčbě treosulfanem.

### 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:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinekwww.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9. Předávkování**

S akutním předávkováním treosulfanem nejsou žádné zkušenosti, ale očekává se, že se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako je nauzea, zvracení a gastritida. Prodloužené nebo nadměrné terapeutické dávky mohou mít za následek útlum kostní dřeně, který může být případně i ireverzibilní. Přípravek má být vysazen a podána transfuze krve, jakož i obecná podpůrná opatření.

Není k dispozici žádná konkrétní protilátka.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, alkylační látky, alkylsulfonáty

ATC kód: L01AB02

#### Mechanismus účinku

Treosulfan je bifunkční alkylační činidlo, u kterého bylo v rámci skríningu nádorů u zvířat a při klinických studiích prokázán jeho cytostatický účinek. Účinek treosulfanu vychází z tvorby epoxidových sloučenin *in vivo*.

Treosulfan se převede *in vitro* při fyziologických podmínkách (pH 7,4; 37 °C), a to neenzymaticky prostřednictvím monoepoxidu na diepoxid (diepoxybutan) s poločasem 2,2 hodin.

Vytvořené epoxidy reagují s nukleofilními centry DNA a prostřednictvím sekundárních biologických mechanismů jsou zodpovědné za protinádorové účinky. Je důležité, aby zprvu *in vivo* vytvořený monoepoxid již mohl alkylovat nukleofilní střed DNA. Sloučenina tak bude chemickou reakcí upevněna na toto centrum před tím, než bude vytvořen druhý epoxidový kruh.

#### Farmakodynamické účinky

Treosulfan má širokou cytostatickou a antileukemickou aktivitu. Cytostatický účinek byl prokázán proti transplantovaným myším a potkaním lymfomům/leukemii, sarkomům a hepatomům, u lidských nádorových xenotransplantátů, lidských nádorových biopsií a buněčných linií. Treosulfan je účinný *in vivo* při intraperitoneálním, intravenózním i perorálním podáním.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost treosulfanu v kombinaci s cisplatinou u pacientek s karcinomem ovaria byla prokázána ve velké randomizované klinické studii. Celkem 519 pacientek bylo randomizováno k léčbě cisplatinou (70 mg/m<sup>2</sup>) v kombinaci buď s treosulfanem (5 g/m<sup>2</sup>, režim PT) nebo cyklofosfamidem (1 g/m<sup>2</sup>; režim PC).

Oba režimy byly prováděny při 4týdenních intervalech. Po následném sledování se střední dobou 5 let mohlo být 366 pacientek (PC; 179; PT: 187) hodnoceno z hlediska účinnosti a 290 pacientek (PC; 135; PT: 155) z hlediska bezpečnosti.

Střední doba do progresu (primární cílový parametr) byla delší u kombinace cisplatin/treosulfan (20,6 oproti 15,1 měsíce); avšak tento rozdíl nebyl statisticky významný (P = 0,3).

Mezi oběma léčebnými režimy nebyly zjištěny žádné rozdíly ve výskytu odpovědi.

Celková doba přežití se mezi léčebnými rameny nelišila (29,4 oproti 33,5 měsícům, P = 0,8). V PC rameni bylo pozorováno mnohem rozsáhlejší vypadávání vlasů (P = 0,0001), v PT rameni vyšší leukocytopenie (P = 0,01). Kvalita života byla lepší u pacientek léčených režimem obsahujícím treosulfan.

Účinnost intravenózního podávání treosulfanu v rámci monoterapie (5–7 g/m<sup>2</sup>; každé 4 týdny) byla prokázána ve fázi II studie u 88 pacientek po předchozí léčbě (80 hodnotitelných z hlediska účinnosti) s pokročilým karcinomem ovaria. Získány byly 2 kompletní a 13 částečných odpovědí poskytujících 19% objektivní výskyt odpovědi. Střední doba přežití u reagujících pacientek byla 41 měsíců. Třicet čtyři procent pacientek vykazovalo stabilní onemocnění s mediánem doby přežití 18 měsíců.

U 48 žen s progresivním onemocněním během 12 měsíců po primární terapii bylo možné dosáhnout 19% výskytu odpovědi a stabilizaci nemoci u 31 %. Toxické nežádoucí účinky byly vzácné a středně těžké. Nebyly pozorovány život ohrožující myelosuprese, zvracení odolná vůči léčbě ani alopecie.

#### Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost treosulfanu u pediatrických pacientů s nádory nebyla stanovena.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Perorální absorpce treosulfanu je vynikající s biodostupností blížící se 100 %.

### Distribuce

Po intravenózním podání je treosulfan v těle rychle distribuován. Treosulfan se neváže na plazmatické bílkoviny.

### Biotransformace

Za fyziologických podmínek (pH 7,4, teplota 37 °C) je treosulfan spontánně (neenzymaticky) převeden z farmakologicky neaktivního treosulfanu na aktivní intermediální monoepoxid a konečně na L-diepoxybutan.

Při koncentracích až do 100 μM neměl treosulfan žádný jednoznačný vliv na *in vitro* aktivity CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ani 3A4.

### Eliminace

Průměrný (± SD) konečný poločas (t<sub>1/2β</sub>) intravenózně podávaného treosulfanu (8 g/m<sup>2</sup>) je 1,94 ± 0,99 hodin, s kumulativní renální eliminací nezměněného treosulfanu o přibližně 25 % (v rozsahu 5–49 %).

### 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### *Akutní toxicita*

Perorální LD<sub>50</sub> u myši je 3 360 mg treosulfanu/kg tělesné hmotnosti a intravenózní LD<sub>50</sub> >2 500 mg treosulfanu/kg tělesné hmotnosti.

Perorální LD<sub>50</sub> u potkanů je 2 575 mg treosulfanu/kg tělesné hmotnosti a intraperitoneální LD<sub>50</sub> >2 860 mg treosulfanu/kg tělesné hmotnosti.

#### *Subakutní toxicita*

U opic, kterým byla podávána subakutní dávka (56–111 mg/kg/den) došlo k poškození hemopoetického systému. Při vyšších dávkách (222–445 mg/kg/den) byl zaznamenán průjem, anorexie a podstatný úbytek tělesné hmotnosti.

#### *Chronická toxicita*

Podávání treosulfanu potkanům po dobu sedmi měsíců vedlo ke snížení spermiogeneze u samců a poruchám cyklu u samic. Všechny ostatní orgány zůstaly beze změn.

#### *Kancerogenní a mutagenní potenciál*

Při dlouhodobé léčbě perorálními dávkami treosulfanu byla u 1,4 % pacientek pozorována akutní nelymfatická leukemie.

Treosulfan, stejně jako další cytostatika s alkylačními vlastnostmi, má mutagenní potenciál. Proto pacientky ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

#### *Reprodukční toxicita*

Treosulfan nebyl při pokusech na zvířatech testován z hlediska reprodukční toxicity. Nicméně během testování chronické toxicity na potkanech byla zjištěna opožděná spermiogeneze a absence folikulů a žlutých tělísek.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1. Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2. Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### 6.3. Doba použitelnosti

*Přípravek v prodejním balení:*

3 roky

*Rekonstituované roztoky*

Neuchovávejte rekonstituovaný přípravek v chladničce (2–8 °C), neboť to může způsobit srážení léčivého přípravku. Roztoky vykazující známky srážení se nesmí používat.

Chraňte před chladem.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 12 hodin při teplotě 30 °C. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele.

#### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5. Druh obalu a obsah balení**

100ml lahvička z čirého tvarovaného skla třídy I s 20 mm brombutylovou pryžovou zátkou uzavřenou 20 mm odtrhovacím víčkem. Injekční lahvičky mohou nebo nemusí být obaleny plastovým smršťovacím pouzdrům/dnem (puk). Toto plastové pouzdro není v kontaktu s léčivým produktem a má poskytnout dodatečnou ochranu během přepravy. To zlepšuje bezpečné zacházení s léčivým přípravkem jak zdravotnickými pracovníky, tak farmaceutickými pracovníky.

Treosulfan Tillomed je dodáván v krabičkách obsahujících 1 lahvičku nebo 5 lahviček.

#### **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Treosulfan Tillomed se používá k intravenózní infuzi po rozpuštění ve 100 ml vody pro injekci.

Rozpuštěný roztok je čirý, bezbarvý roztok.

Před použitím jej vizuálně zkontrolujte. Musí se používat pouze čirý roztok bez částic.

Jakýkoli rekonstituovaný roztok, který vykazuje známky sraženin, se nesmí používat, ale musí být zlikvidován v souladu s právními předpisy pro likvidaci nebezpečného odpadu (viz níže).

Roztok je určen pouze k jednorázovému použití. Jakékoli nespotebované zbytky zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Stejně jako u všech cytotoxických látek je třeba při manipulaci s léčivým přípravkem Treosulfan Tillomed přijmout příslušná opatření.

*Pokyny pro bezpečné zacházení s cytostatiky:*

1. Rozpuštění léčivého přípravku má provádět odborný personál.
2. Rozpuštění je třeba provádět ve vyhrazeném prostoru.
3. Je třeba používat vhodné ochranné rukavice, masky a oblečení.
4. Aby se zabránilo náhodnému vniknutí léčivého přípravku do očí, je nutné přijmout odpovídající opatření. V případě, že se roztok dostane do kontaktu s kůží nebo vnikne do očí: Postiženou oblast je třeba opláchnout velkým množstvím vody nebo fyziologickým roztokem. K ošetření přechodného štípání použijte nedráždivý krém. V případě postižení očí je třeba vyhledat lékařskou pomoc.
5. S cytotoxickými přípravky nesmí manipulovat pracovnice, které mohou být těhotné.
6. Likvidaci předmětů použitých k rozpuštění cytotoxických léků (injekční stříkačky, jehly atd.) věnujte odpovídající péči a přijměte preventivní opatření.
7. Pracovní plocha má být pokryta jednorázovým absorpčním papírem se zadní stranou potaženou plastem.
8. U všech injekčních stříkaček a setů použijte uzávěr Luer-lock. Pro minimalizaci tlaku a možné tvorby aerosolů se doporučují injekční stříkačky s velkou jehlou. Pro účely minimalizace tvorby aerosolů můžete také použít odvzdušňovací jehlu.

*Pokyny pro rekonstituci přípravku Treosulfan Tillomed*

Abyste při rekonstituci předešli problémům s rozpustností, je třeba zvážit následující aspekty.

1. Rozpuštědlo, voda pro injekci, se za použití vodní lázně zahřeje na teplotu 25–30 °C (ne vyšší!).
2. Treosulfan Tillomed třepáním opatrně odstraňte z vnitřního povrchu injekční lahvičky pro infuzi.

Tento postup je velmi důležitý, protože zvlhčení prášku způsobí, že prášek přilne k povrchu, což vede k jeho spečení. V případě, že dojde ke spečení, injekční lahvičku děle a důkladně protřepávejte.

3. Jeden konec oboustranné kanyly se umístí do pryžové zátky injekční lahvičky s vodou. Injekční lahvička s treosulfanem se pak umístí dnem vzhůru na druhý konec kanyly. Celá konstrukce se obrátí a voda se nechá vtékat do spodní injekční lahvičky zatímco s injekční lahvičkou budete mírně třepat.

Celá procedura podle těchto pokynů nemá trvat déle než 2 minuty.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratorios Tillomed Spain, S.L.U.  
Calle Marcelo Spinola 8,  
planta 1, Puerta F, 28016,  
Madrid, Španělsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

44/408/18-C

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

Datum první registrace: 5. 6. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 10. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 5. 2025