SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Silseq 1 mg/g + 25 mg/g gél

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 gélu obsahuje:
adapalén 1 mg (0,1 % m/m)
hydratovaný dibenzoylperoxid zodpovedajúci 25 mg (2,5 % m/m) bezvodého dibenzoylperoxidu.

Pomocné látky so známym účinkom:
propylénglykol (E1520) 40 mg/g (4,00 % m/m) a polysorbáty 3 mg/g (0,3 % m/m).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gél.
Homogénny nepriehľadný gél bielej až veľmi svetložltej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je indikovaný na kožnú liečbu *acne vulgaris v* prípade prítomnosti komedónov, papúl a pustúl (pozri časť 5.1).

Silseq je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku od 9 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gél sa aplikuje na celú oblasť postihnutú akné raz denne večer na čistú a suchú kožu. Gél sa aplikuje v tenkej vrstve bruškami prstov, je potrebné vyhnúť sa očiam a perám (pozri časť 4.4).

Ak sa objaví podráždenie, pacienta treba poučiť, aby používal nekomedogénne hydratačné prípravky, aby liek používal menej často (napr. každý druhý deň), dočasne prerušil liečbu alebo ju ukončil.

Dĺžku liečby určí lekár na základe klinického stavu.
Prvé prejavy klinického zlepšenia sa zvyčajne objavia po 1 až 4 týždňoch liečby.

Bezpečnosť a účinnosť adapalénu/dibenzoylperoxidu u detí vo veku do 9 rokov neboli skúmané.

Spôsob podávania
Len na dermálne použitie.

Pacientov treba poučiť, aby si po aplikácii lieku umyli ruky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Ženy, ktoré plánujú otehotnieť (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Silseq sa nemá aplikovať na poškodenú kožu, porušenú (rezné rany alebo odreniny), ekzematóznu či spálenú slnkom.

Silseq sa nemá dostať do očí, úst, nosových dierok ani na sliznice. Ak sa liek dostane do oka, musí sa okamžite vypláchnuť teplou vodou.

Ak sa objaví reakcia naznačujúca citlivosť na ktorúkoľvek zložku, treba liečbu týmto liekom ukončiť.

Je potrebné vyhýbať sa nadmernému pobytu na slnku a pôsobeniu UV žiarenia.

Silseq nemá prísť do kontaktu so žiadnym farebným materiálom vrátane vlasov a farbených tkanín, pretože môže dôjsť k vybieleniu a strate farby.

Tento liek obsahuje 40 mg propylénglykolu (E1520) v každom grame gélu, čo zodpovedá 4,00 % m/m, ktorý môže spôsobiť podráždenie kože.

Tento liek obsahuje polysorbáty, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

Tento liek môže obsahovať až 2,5 mg kyseliny benzoovej na gram gélu, ako degradačný produkt dibenzoylperoxidu. Kyselina benzoová môže spôsobiť miestne podráždenie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Pri predchádzajúcich skúsenostiach s adapalénom a dibenzoylperoxidom sa nezistili žiadne interakcie s inými liekmi, ktoré by sa mohli používať dermálne súbežne s týmto gélom. Napriek tomu sa nemajú súbežne používať iné retinoidy, dibenzoylperoxid ani lieky s podobným mechanizmom účinku.
Pri používaní kozmetických prípravkov s olupujúcim, dráždivým alebo vysušujúcim účinkom treba postupovať opatrne, pretože v kombinácii s týmto liekom môže dochádzať ku kumulácii dráždivého účinku.

Absorpcia adapalénu ľudskou kožou je nízka (pozri časť 5.2), a preto sú interakcie so systémovo podávanými liekmi nepravdepodobné.

Penetrácia dibenzoylperoxidu kožou je nízka a liečivo sa úplne metabolizuje na kyselinu benzoovú, ktorá je rýchlo eliminovaná. Je preto nepravdepodobné, že dôjde k potenciálnym interakciám kyseliny benzoovej so systémovo podávanými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Perorálne podávané retinoidy sa spájajú s vrodenými poruchami. Všeobecne sa predpokladá, že ak sa lokálne podávané retinoidy používajú v súlade s preskripčnými informáciami, majú za následok nízku systémovú expozíciu kvôli minimálnej absorpcii kožou. Môžu však existovať individuálne faktory

(napr. poškodená kožná bariéra, nadmerné používanie), ktoré prispievajú k zvýšeniu systémovej expozície.

Gravidita
Adapalén/dibenzoylperoxid je kontraindikovaný (pozri časť 4.3) v tehotenstve aj u žien, ktoré plánujú otehotnieť.

Údaje o lokálnom používaní adapalénu u tehotných žien sú obmedzené alebo nie sú k dispozícii.

Štúdie na zvieratách preukázali po perorálnom podávaní reprodukčnú toxicitu pri vysokej systémovej expozícii (pozri časť 5.3).

Klinické skúsenosti s lokálne používaným adapalénom a dibenzoylperoxidom v gravidite sú obmedzené.

Ak sa liek používa počas tehotenstva alebo ak pacientka v priebehu liečby otehotnie, liečbu treba ukončiť.

Dojčenie
Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vylučovaní adapalénu a dibenzoylperoxidu do mlieka zvierat alebo ľudí po dermálnej aplikácii gélu.

Nepredpokladajú sa žiadne účinky na dojčatá, pretože systémová expozícia dojčiacej ženy tomuto lieku je zanedbateľná. Silseq sa môže používať počas dojčenia.

V období dojčenia sa tento gél nemá aplikovať na hrudník, aby nedošlo ku kontaktnej expozícii dojčaťa.

Fertilita
S gélom obsahujúcim adapalén a dibenzoylperoxid sa u ľudí nevykonali žiadne štúdie týkajúce sa účinku na fertilitu.

V reprodukčných štúdiách u potkanov sa však nezistil žiadny vplyv adapalénu ani dibenzoylperoxidu na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Silseq môže spôsobiť nasledovné nežiaduce reakcie v mieste aplikácie:

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia na liek**
Poruchy oka	neznáme (z dostupných údajov)*	edém očného viečka
Poruchy imunitného systému	neznáme (z dostupných údajov)*	anafylaktická reakcia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme (z dostupných údajov)*	zovretie hrdla, dyspnoe

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia na liek
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté (≥ 1/100 až < 1/10)	suchá koža, iritačná kontaktná dermatitída, podráždenie kože, pocit pálenia na koži, erytém, exfoliácia (olupovanie) kože
	menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	pruritus, spálenie od slnka
	neznáme (z dostupných údajov)*	alergická kontaktná dermatitída, opuch tváre, bolesť kože (bodavá bolesť), pľuzgieriky (vezikuly), zmena farby kože (hyperpigemntácia a hypopigmentácia), urtikária, popálenina v mieste aplikácie**

* Údaje hlásené po uvedení lieku na trh.
** Väčšinu prípadov „popáleniny v mieste aplikácie“ predstavovali povrchové popáleniny, ale hlásené boli aj prípady reakcií s popáleninou druhého stupňa alebo závažné popáleniny.

Ak sa po aplikácii tohto lieku objaví podráždenie, zvyčajne býva mierne až stredne závažné, s prejavmi a príznakmi lokálnej znášanlivosti [erytém, suchosť, olupovanie kože, pocit pálenia a bolesť kože (bodavá bolesť)], ktoré vrcholia počas prvého týždňa a potom spontánne ustupujú.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Silseq je určený len na dermálne použitie jedenkrát denne.

Pri náhodnom požití lieku treba nasadiť primeranú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá proti akné na lokálne použitie, retinoidy na lokálne použitie na akné, ATC kód: D10AD53

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky
Silseq je kombináciou dvoch liečiv, ktoré pôsobia rôznymi, ale komplementárnymi mechanizmami účinku.

- *Adapalén*: Adapalén je chemicky stabilný derivát kyseliny naftalénkarboxylovej s aktivitou podobnou retinoidom. Štúdie biochemického a farmakologického profilu preukázali, že adapalén pôsobí v patológii *acne vulgaris*: je silným modulátorom bunkovej diferenciácie a keratinizácie a má protizápalové vlastnosti. Mechanicky sa adapalén viaže na špecifické jadrové receptory kyseliny retinovej. Súčasné dôkazy naznačujú, že lokálne aplikovaný adapalén normalizuje diferenciáciu folikulárnych epitelových buniek s následným znížením tvorby mikrokomedónov. Adapalén pri testovaní *in vitro* inhibuje chemotaktické (riadené) a chemokinetické (náhodné) odpovede polymorfonukleárnych leukocytov u ľudí a inhibuje aj metabolizmus kyseliny arachidónovej na mediátory zápalu. Štúdie *in vitro* preukázali inhibíciu faktorov AP-1 a inhibíciu expresie „toll-like“ receptorov 2. Tento profil naznačuje, že adapalén zmierňuje bunkami sprostredkovanú zápalovú zložku akné.

- *Dibenzoylperoxid*: Dibenzoylperoxid má preukázaný antimikrobiálny účinok, najmä proti *Cutibacterium acnes*, ktorý je abnormálne prítomný v pilosebaceóznej jednotke postihnutej akné. Mechanizmus účinku dibenzoylperoxidu sa vysvetľuje jeho vysoko lipofilnou aktivitou, ktorá umožňuje jeho prienik cez epidermis do bakteriálnych a keratinocytových bunkových membrán pilosebaceóznej jednotky. Dibenzoylperoxid sa považuje za veľmi účinnú širokospektrálnu antibakteriálnu látku pri liečbe *acne vulgaris*. Ukázalo sa, že jeho baktericídny účinok spočíva v tvorbe voľných radikálov, ktoré oxidujú proteíny a iné základné bunkové zložky v bakteriálnej stene. Minimálna inhibičná koncentrácia dibenzoylperoxidu je baktericídna a preukázala účinnosť na kmene *C. acnes* citlivé na antibiotiká aj rezistentné voči antibiotikám. Pri dibenzoylperoxide sa preukázali aj exfoliačné a keratolytické účinky.

Klinická účinnosť adapalénu/dibenzoylperoxidu u pacientov vo veku od 12 rokov
Bezpečnosť a účinnosť adapalénu/dibenzoylperoxidu aplikovaného jedenkrát denne pri liečbe *acne vulgaris* sa posudzovala v dvoch 12-týždňových multicentrových kontrolovaných klinických štúdiách s podobným dizajnom, v ktorých sa u pacientov s akné porovnával gél s obsahom adapalénu/dibenzoylperoxidu s jeho jednotlivými liečivami a s gélovým vehikulom. Do štúdie 1 a štúdie 2 bolo zaradených celkom 2 185 pacientov. Populáciu pacientov v oboch štúdiách tvorilo približne 49 % mužov a 51 % žien vo veku od 12 rokov (priemerný vek: 18,3 rokov; rozpätie 12 – 50 rokov) s 20 až 50 zápalovými léziami a 30 až 100 nezápalovými léziami na začiatku štúdie. Pacienti si ošetrovali tvár a podľa potreby ďalšie oblasti postihnuté akné jedenkrát denne večer.

Kritériá účinnosti boli:
- Miera úspešnosti, percentuálny podiel pacientov s hodnotením „bez lézií“ a „takmer bez lézií“ v 12. týždni na základe celkového hodnotenia skúšajúceho (*Investigator's Global Assessment*, IGA);
- Zmena a percentuálna zmena v 12. týždni oproti východiskovej hodnote v: počte zápalových lézií, počte nezápalových lézií, celkovom počte lézií.

Výsledky týkajúce sa účinnosti v jednotlivých štúdiách sú uvedené v tabuľke 1 a kombinované výsledky v tabuľke 2. V oboch štúdiách bol gél s obsahom adapalénu/dibenzoylperoxidu preukázateľne účinnejší než jeho jednotlivé zložky a gélové vehikulum. Celkovo bol čistý priaznivý účinok (liečivá mínus vehikulum) dosiahnutý s gélom obsahujúcim adapalén/dibenzoylperoxid väčší než súčet čistých priaznivých účinkov dosiahnutých s jednotlivými zložkami, čo poukazuje na potenciáciu terapeutickej aktivity týchto látok pri ich použití vo fixnej kombinácii dávok. V štúdii 1 a štúdii 2 bol konzistentne pozorovaný skorý účinok liečby gélom s obsahom adapalénu/dibenzoylperoxidu na zápalové lézie v prvom týždni liečby. Pozorovateľná odpoveď nezápalových lézií (otvorených a uzavretých komedónov) sa prejavila medzi prvým a štvrtým týždňom liečby. Priaznivý účinok na noduly pri akné sa nestanovil.

Tabuľka 1: Klinická účinnosť v dvoch porovnávacích štúdiách

Štúdia 1				
Štúdia 1 12. týždeň LOCF, ITT	**Adapalén + BPO n = 149**	**Adapalén n = 148**	**BPO n = 149**	**Vehikulum n = 71**
Úspech (bez lézií, takmer bez lézií)	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
Priemerné zníženie (% zníženie) v:				
Počet zápalových lézií	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
Počet nezápalových lézií	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001

Štúdia 1				
Celkový počet lézií	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001
Štúdia 2				
Štúdia 2 12. týždeň LOCF, ITT	**Adapalén + BPO n = 415**	**Adapalén n = 420**	**BPO n = 415**	**Vehikulum n = 418**
Úspech (bez lézií, takmer bez lézií)	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
Priemerné zníženie (% zníženie) v:				
Počet zápalových lézií	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Počet nezápalových lézií	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Celkový počet lézií	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p = 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

Tabuľka 2: Klinická účinnosť v kombinovaných porovnávacích štúdiách

	Adapalén + BPO n = 564	**Adapalén n = 568**	**BPO n = 564**	**Vehikulum n = 489**
Úspech (bez lézií, takmer bez lézií)	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
Priemerné zníženie (% zníženie) v:				
Počet zápalových lézií	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Počet nezápalových lézií	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Celkový počet lézií	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

Klinická účinnosť adapalénu/dibenzoylperoxidu u detí vo veku 9 až 11 rokov
V pediatrickom klinickom skúšaní bolo gélom s obsahom adapalénu/dibenzoylperoxidu, aplikovaným jedenkrát denne počas 12 týždňov, liečených 285 detí vo veku 9 – 11 rokov (53 % detí bolo vo veku 11 rokov, 33 % vo veku 10 rokov a 14 % vo veku 9 rokov) s *acne vulgaris* so skóre 3 (stredne závažné) na stupnici hodnotenia IGA a s celkovým počtom lézií (nezápalových a/alebo zápalových) na tvári (vrátane nosa) minimálne 20 ale nie viac ako 100 na začiatku štúdie.

Zo záverov štúdie vyplýva, že profily účinnosti a bezpečnosti gélu s obsahom adapalénu/dibenzoylperoxidu pri liečbe akné na tvári v tejto špecifickej mladšej vekovej skupine sú v súlade s výsledkami iných hlavných štúdií s deťmi vo veku od 12 rokov s *acne vulgaris* a ukazujú na významnú účinnosť s prijateľnou znášanlivosťou. Trvalý skorý účinok liečby gélom obsahujúcim adapalén/dibenzoylperoxid bol v porovnaní s gélovým vehikulom pozorovaný konzistentne pri všetkých léziách (zápalových, nezápalových a léziách celkom) v 1. týždni a pokračoval do 12. týždňa.

Štúdia 3		
12. týždeň LOCF, ITT	**Adapalén + BPO n = 142**	**Vehikulum n = 143**
Úspech (bez lézií, takmer bez lézií)	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
Priemerné zníženie (% zníženie)		
Počet zápalových lézií	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)

Štúdia 3		
Počet nezápalových lézií	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Celkový počet lézií	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické (PK) vlastnosti gélu s obsahom adapalénu/dibenzoylperoxidu sú podobné PK profilu gélu so samotným 0,1 % adapalénom.

V 30-dennej klinickej PK štúdii vykonanej u pacientov s akné, u ktorých sa testoval gél s fixnou kombináciu alebo gél s 0,1 % adapalénom v zodpovedajúcom zložení v maximalizovaných podmienkach (aplikácia 2 g gélu denne), nebolo množstvo adapalénu vo väčšine vzoriek plazmy stanoviteľné (hranica stanoviteľnosti 0,1 ng/ml). Nízke hladiny adapalénu (c_{max} v rozpätí 0,1 až 0,2 ng/ml) boli namerané v dvoch krvných vzorkách získaných od osôb liečených gélom obsahujúcim adapalén/dibenzoylperoxid a v troch vzorkách získaných od osôb liečených gélom s 0,1 % adapalénom. Najvyššia zistená AUC_{0-24h} adapalénu v skupine liečenej fixnou kombináciou bola 1,99 ng.h/ml.

Uvedené výsledky sú porovnateľné s výsledkami získanými v predchádzajúcich klinických PK štúdiách s rôznymi liekmi s 0,1 % adapalénom, v ktorých bola systémová expozícia adapalénu konzistentne nízka.

Prienik dibenzoylperoxidu cez kožu je nízky. Po aplikácii na kožu sa kompletne mení na kyselinu benzoovú, ktorá je rýchlo eliminovaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, fototoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie reprodukčnej toxicity s adapalénom podávaným perorálne a dermálne sa uskutočnili na potkanoch a králikoch. Teratogénny účinok sa preukázal pri vysokých systémových expozíciách (perorálne dávky od 25 mg/kg/deň). Pri nižších expozíciách (dermálna dávka 6 mg/kg/deň) sa pozorovali zmeny v počte rebier alebo stavcov.

Štúdie na zvieratách s gélom obsahujúcim adapalén/dibenzoylperoxid zahŕňajúce štúdie lokálnej znášanlivosti a štúdie dermálnej toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a miniprasiat v trvaní až 13 týždňov preukázali lokálne podráždenie a potenciál pre senzibilizáciu, čo sa v prípade kombinácie obsahujúcej dibenzoylperoxid očakáva. Systémová expozícia adapalénu pri opakovanej dermálnej aplikácii fixnej kombinácie u zvierat je veľmi nízka, v súlade s klinickými farmakokinetickými údajmi. Dibenzoylperoxid sa v koži rýchlo a kompletne mení na kyselinu benzoovú a po absorpcii sa vylučuje močom pri obmedzenej systémovej expozícii.

Reprodukčná toxicita adapalénu so zameraním na fertilitu sa u potkanov testovala perorálnou cestou podania.

Po liečbe adapalénom podávaným perorálne v dávkach do 20 mg/kg/deň sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť a fertilitu, prežitie vrhu F1, rast a vývin do odstavenia a následnú reprodukčnú schopnosť.

Štúdia reprodukčnej a vývinovej toxicity vykonaná na skupinách potkanov vystavených perorálnym dávkam dibenzoylperoxidu do 1 000 mg/kg/deň (5 ml/kg) ukázala, že pri dávkach do 500 mg/kg/deň dibenzoylperoxid nevyvolával teratogenitu a nemal vplyv ani na reprodukčnú schopnosť.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)
Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika ukázali, že adapalén má potenciál byť veľmi perzistentný a toxický pre životné prostredie (pozri časť 6.6).

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika ukázali, že adapalén môže predstavovať riziko pre vodné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

propylénglykol (E1520)
glycerol
Sepineo P600
poloxamér 124
edetan disodný
dokusát sodný
čistená voda

Sepineo P600 je spracovaná pomocná látka so zložkami:
kopolymér akrylamidu a akryloyldimetyltaurátu sodného (1:1), izohexadekán, polysorbát 80, sorbitan-oleát.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Použiteľnosť po prvom otvorení: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela HDPE/LLDPE plastová tuba s bielou HDPE hlavou, s hliníkovým odlepovacím tesnením a uzavretá bielym polypropylénovým uzáverom so závitom.
Jedna 30 g tuba
Jedna 45 g tuba
Jedna 60 g tuba

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0205/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. júna 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026